

Untersuchungen über das
Schicksal ungesättigter Fettsäuren
und aliphatischer Kohlenwasserstoffe
im Tierkörper

Inauguraldissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Urs Gloor

von Basel

APOLLONIA VERLAG BASEL 1953

Buchdruck + Graphische Anstalt Gebr. Strobel AG., Mostackerstrasse 5

Untersuchungen über das
Schicksal ungesättigter Fettsäuren
und aliphatischer Kohlenwasserstoffe
im Tierkörper

Inauguraldissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Urs Gloor

von Basel

APOLLONIA VERLAG BASEL 1953

Buchdruck + Graphische Anstalt Gebr. Strobel AG., Mostackerstrasse 5

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Professoren *T. Reichstein* und *K. Bernhard*.

Basel, den 17. Februar 1953.

Prof. *P. Huber*, Dekan.



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Karl Bernhard, auf dessen Veranlassung die Untersuchungen ausgeführt wurden, möchte ich an dieser Stelle für seine Unterstützung und die wertvollen Ratschläge herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

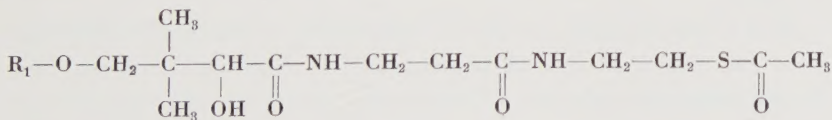
I. Einleitung	5
II. Über das Verhalten der Doppelbindung in Stellung 9,10 in Fettsäuren und ähnlichen Verbindungen	
A. Allgemeines	7
B. Natürlich vorkommende, einfach ungesättigte Fettsäuren	8
C. Bildung und biologische Bedeutung einfach ungesättigter Fettsäuren	11
D. Versuche zum Nachweis einer oxydativen Spaltung der Doppelbindung in Stellung 9,10	14
1. Stoffwechselversuche mit Ölsäure und Ölsäurederivaten bei gleichzeitigen Gaben von D-Azelainsäure	14
2. Experimentelles	
a) Synthese der geprüften Verbindungen	16
b) Fütterungsversuche	20
III. Untersuchungen über das Schicksal von Dioxy- und Diketostearinsäure im Tierkörper	
A. Zur Biologie der Oxy- und Ketosäuren	24
B. Ergebnisse der Fütterungsversuche mit Dioxy- und Diketostearinsäure an Hunden	27
C. Experimentelles	
a) Synthese der geprüften Verbindungen	28
b) Fütterungsversuche an Hunden	29
IV. Zur biologischen Oxydation von Fettsäuren mit Dreifachbindung	
A. Vorkommen von Acetylenfettsäuren	30
B. Bildung von Azelainsäure aus Stearol-, Behenol- und Undecinsäure	31
C. Nachweise einer biologischen Wirksamkeit der Stearolsäure im Sinne derjenigen essentieller Fettsäuren	32
D. Experimentelles	
1. Synthese der verfütterten Verbindungen	35
2. Fütterungsversuche an Hunden	37
V. Zur Kenntnis der den Biologischen Abbau der C-Kette einleitenden Dehydrierungen	
A. Allgemeines	39
B. Experimentelles	44
1. Darstellung der signierten Verbindungen	44
2. Tierversuche	44
3. Aufarbeitung	45
C. Nachweis einer in der Darmwand eintretenden Dehydrierung	
1. Verabreichung signierter Kohlenwasserstoffe an Ratten mit Ductus thoracicus Fisteln	46
2. Experimentelles	
a) Herstellung der signierten Kohlenwasserstoffe	48
b) Tierversuche	48
c) Aufarbeitung der Lymphe	49
VI. Zusammenfassung	49
VII. Literaturverzeichnis	53

I. Einleitung

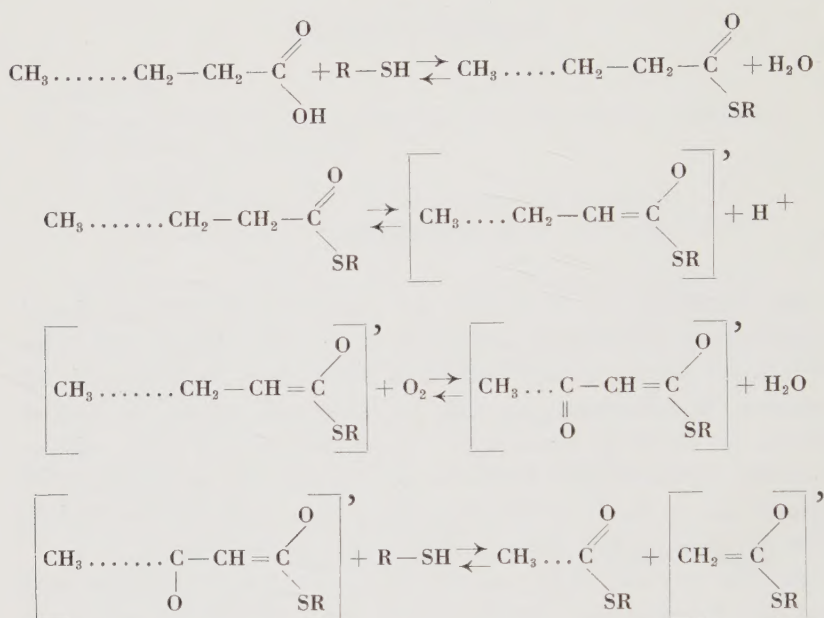
Der erstmalig von *F. Knoop* auf Grund des Verhaltens phenyl-substituierter Fettsäuren postulierte β -oxydative Abbau natürlicher Fettsäuren konnte in der Folge von zahlreichen Autoren auch mit anderen Modellsubstanzen, z. B. Cyclohexyl-substituierten Carbonsäuren (1) bestätigt werden. Die Isotopentechnik erlaubte schliesslich den einwandfreien Nachweis der Verkürzung natürlicher Fettsäuren um je ein C-2er Bruchstück, so dass heute an der Richtigkeit der Knoop'schen Theorie nicht mehr zu zweifeln ist.

In den letzten Jahren war die Fettstoffwechselforschung stark auf das Problem der Identifizierung des C-2er Bruchstückes ausgerichtet. *K. Bernhard* (2) konnte 1941 unter Verwendung von Deuterio-Essigsäure die Beteiligung verfütterten Acetates an Acetylierungen nachweisen. Später haben *Rittenberg* und *Bloch* (3) nach Gaben D-signierter Fettsäuren und Phenylaminobuttersäure ein D-haltiges Acetylprodukt letzterer isoliert und mit diesem und weiteren Versuchen die Bedeutung der Essigsäure bzw. einer ihr entsprechenden aktiven Form für den Ab- und Aufbau der Fettsäuren und auch der Sterine nachgewiesen.

Vor kurzem ist es nun *Lynen* (4) gelungen, diese sog. aktivierte Essigsäure als eine acetylierte Form des Coenzym A zu charakterisieren:



Die β -Oxydation dürfte demnach damit beginnen, dass 1 Mol Coenzym A über seine SH-Gruppe mit dem Carboxyl der Fettsäure in Reaktion tritt und unter Abspaltung von Acetyl-Coenzym A eine um 2 C-Atome kürzere, erneut mit Coferment A gekoppelte Fettsäure entsteht.



Über den weiteren Abbaumechanismus sind noch wenig gesicherte Vorstellungen vorhanden. Auf welche Weise z. B. der Sauerstoff in das Molekül gelangt, bzw. die intermediär zu erwartende Ketosäure entsteht, ist noch nicht abgeklärt. Nach bis anhin geltenden Annahmen müsste sich zuerst in Stellung 2,3 eine Doppelbindung als Vorbedingung für die nachfolgende β -Oxy- bzw. β -Ketosäure bilden.

Die hier mitgeteilten Untersuchungen wurden in der Absicht unternommen, Kenntnisse über das Verhalten bereits bestehender Doppelbindungen, also ungesättigter Fettsäuren, beim Fettabbau zu gewinnen und zur Aufklärung der erwähnten Dehydrierung beizutragen.

Meine Dissertation umfasst demnach experimentelle Beiträge über das Schicksal der Doppelbindung in Stellung 9,10 und der Dreifachbindung höherer Fettsäuren. Derartig charakterisierte, durch Synthese gewonnene Substrate wurden an Hunde und Ratten verfüttert und zumeist unter Heranziehung der Isotopenverdünnungstechnik auf ihr Verhalten im Stoffwechsel geprüft.

Ferner wurden Versuche unternommen, um den Nachweis einer den Abbau der C-Kette einleitenden Dehydrierung zu erbringen. Wir wählten dabei den in seinen Einzelheiten experimentell nicht

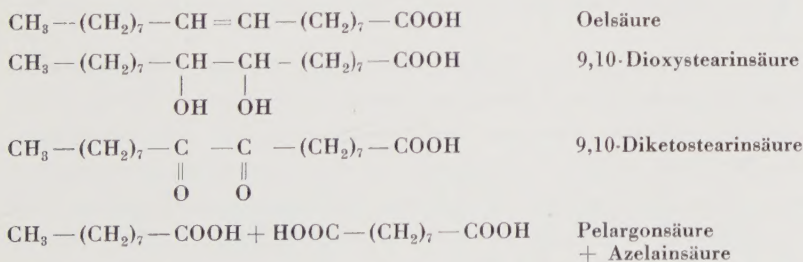
bewiesenen Übergang einer CH_3 - in eine Carboxylgruppe. Solche Methyloxydationen konnten wir durch Verfütterung deuterierter Kohlenwasserstoffe mit 10–18 C-Atomen an Ratten und darauffolgende Isolierung D-haltiger Fettsäuren sicherstellen. Die Umwandlung der Methyl- in eine COOH -Gruppe setzt jedenfalls als erste Stufe eine Dehydrierung voraus, die wir durch Fütterung in Stellung 1,2-deuterierter Kohlenwasserstoffe an Ratten mit Ductus-thoracicus-Fistel zu beweisen versuchten.

II. Über das Verhalten der Doppelbindung in Stellung 9,10 in Fettsäuren und ähnlichen Verbindungen

A. Allgemeines

Die Ölsäure dürfte von allen Fettsäuren die grösste Verbreitung aufweisen. Über ihr Schicksal im Tierkörper sind wir indessen nur unvollständig unterrichtet. *Lehninger* (5) hat kürzlich ihre Oxydation zu Kohlendioxyd und Acetessigsäure durch Mitochondrien aus Rattenleber bewiesen.

Chemisch betrachtet stellt die Doppelbindung eine besonders reaktionsfähige Stelle innerhalb des Moleküls dar und könnte in vivo z. B. die oxydative Bildung einer Mono- und einer Dicarbonsäure ermöglichen. Auf diesbezügliche Intermediärprodukte im Sinne des untenstehenden Schemas haben verschiedene Autoren schon hingewiesen.



Nach *Erber* (6) soll menschliches Chylusfett zu ein Fünftel aus Oxysäuren bestehen und *Artom* (7) will in den Gesamtfettsäuren aus

der Thoracicus-Lymphe des Hundes 2–17 % Oxysäuren nachgewiesen haben. Gesicherte Experimente für die Entstehung dieser Oxysäuren im Körper liegen nicht vor, aber es besteht die Möglichkeit, dass sie mit der Nahrung aufgenommen werden. Im Butterfett, sowie in anderen Nahrungsfetten wies man schon 1899 und auch neuerdings wieder Oxysäuren nach (8).

Auch bei der oxydativen Zersetzung der Fette können solche Verbindungen entstehen. Auf diesem Gebiet wurde besonders von industrieller Seite im Hinblick auf die trocknenden Öle viel gearbeitet (9).

Die Isotopentechnik erlaubt eindeutig festzustellen, ob eine Verbindung körperfremd ist oder in der Zelle als Metabolit entstehen kann. Da bestimmte Dicarbonsäuren von Mensch und Tier nur schwer oxydiert und z. T. wieder ausgeschieden werden (10), bot sich die Möglichkeit, ihre Entstehung im Tierkörper mit Hilfe der Isotopenverdünnungstechnik zu verfolgen. Wir haben daher gleichzeitig mit der zu prüfenden Fettsäure eine, bei ihrem Abbau theoretisch denkbare Dicarbonsäure verfüttert, welche letztere wir mit Deuterium signierten. Aus dem Harn isolierten wir deren nicht abgebauten Anteil und kontrollierten seinen Gehalt an schwerem Wasserstoff. Eine eintretende Isotopenverdünnung beweist eine endogene Bildung, indem intermediär entstandene Moleküle sich mit den exogenen, signierten mischen. Die Differenz der beiden D-Werte lässt Schlüsse auf das quantitative Ausmass eines solchen Geschehens zu. Wir haben in über 30 Stoffwechselversuchen an Hunden verschiedene Verbindungen in diesem Sinne geprüft, um das Verhalten einzelner Doppelbindungen aufzuklären.

B. Natürlich vorkommende, einfach ungesättigte Fettsäuren

Einen Einblick in die Vielfalt der in der Natur vorkommenden einfach ungesättigten Fettsäuren vermittelt folgende Tabelle (11). Es ist zu erwarten, dass mit der Verfeinerung der Untersuchungsmethoden noch andere Vertreter dieser Verbindungsklasse aufgefunden werden. Eine mögliche Trennung der homologen Ölsäuren wird wahrscheinlich die Existenz weiterer ungesättigter C-18er Säuren aufdecken.

In der Natur vorkommende, einfach ungesättigte Fettsäuren

Name	Systematischer Name	Summenformel	Entdeckung		Literatur
			Datum	Entdecker	
Obtusilinsäure	4-Decensäure	$C_{10}H_{18}O_2$	1937	Toyama	12
Caproleinsäure	9-Decensäure	$C_{10}H_{18}O_2$	1912	Smedley	13
Linderinsäure	4-Dodecensäure	$C_{12}H_{22}O_2$	1921	Iwamoto	14
Lauroleinsäure	5-Dodecensäure	$C_{12}H_{22}O_2$	1918	Lexow	15
—	9-Dodecensäure	$C_{12}H_{22}O_2$	1885	Raimann	16
—	4-Tetradecensäure	$C_{14}H_{26}O_2$	1926	Tsujimoto	17, 18
—	5-Tetradecensäure	$C_{14}H_{26}O_2$	1923	Tsujimoto	19
Myristoleinsäure	9-Tetradecensäure	$C_{14}H_{26}O_2$	1925	Armstrong, Hilditch	20
Palmitoleinsäure	9-Hexadecensäure	$C_{16}H_{30}O_2$	1854	Hofstädter	21
Petroleinsäure	6-Octadecensäure	$C_{18}H_{34}O_2$	1909	Vongerichten, Köhler	22
Oelsäure	9-Octadecensäure	$C_{18}H_{34}O_2$	1815	Chevreul	23
Vaccensäure	11-Octadecensäure	$C_{18}H_{34}O_2$	1844	Lerch (Bertram)	24, 25
—	12-Octadecensäure	$C_{18}H_{34}O_2$	1928	Bauer, Mitsotakis	26
Gadoleinsäure	9-Eicosensäure	$C_{20}H_{38}O_2$	1906	Bull	27
—	11-Eicosensäure	$C_{20}H_{38}O_2$	1933	Green, Foster	28
Cetoleinsäure	11-Docosensäure	$C_{22}H_{42}O_2$	1927	Toyama	29
Erucasäure	13-Docosensäure	$C_{22}H_{42}O_2$	1849	Darby	30
Nervensäure	15-Tetracosensäure	$C_{24}H_{46}O_2$	1926	Tsujimoto	31
Ximensäure	17-Hexacosensäure	$C_{26}H_{50}O_2$	1937	Puntambekar, Krishna	32
—	21-Triacontensäure	$C_{30}H_{58}O_2$	1939	Boekennoogen	33

Der Ort der Doppelbindung bei einfach ungesättigten Fettsäuren

Kettenlänge	Trivialname	Konfigurationsschema															
C-10	Caproleinsäure	HOOC	*	*	*	*	*	*	*	*	*	=	CH ₃				
C-12	—	HOOC	*	*	*	*	*	*	*	*	*	=	CH ₃				
C-14	Myristoleinsäure	HOOC	*	*	*	*	*	*	*	*	*	—	CH ₃				
C-16	Palmitoleinsäure	HOOC	*	*	*	*	*	*	*	*	*	=	CH ₃				
C-18	Oelsäure	HOOC	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	CH ₃	
C-20	—	CH ₃	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	COOH	
C-22	Erucasäure	CH ₃	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	COOH	
C-24	Nervonsäure	CH ₃	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	COOH	
C-26	Xymensäure	CH ₃	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	=	COOH			
C-30	—	CH ₃	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	COOH	

* = CH₂ Gruppe

Auch durch Synthesen werden immer wieder neue Homologe gewonnen. *Weitzel* und Mitarb. (34) stellten z. B. sämtliche möglichen mono-Methyl-Palmitin- und Stearinsäuren her.

Wir haben eine Einordnung der einfach ungesättigten Säuren in ein Schema versucht, welches das offensichtlich bevorzugte Auftreten der Doppelbindungen an bestimmten Stellen erkennen lässt. Es geht daraus hervor, dass von der Carboxylgruppe aus gezählt bis zu einer Kettenlänge von 18-C-Atomen die Doppelbindung in Stellung 9.10 vorherrscht. Bei grösserer C-Zahl, d. h. über 18 führt die von der Methylgruppe einsetzende Numerierung zur selben Feststellung. Von den verschiedenen einfach ungesättigten Fettsäuren der gleichen C-Zahl kommt diejenige in der Natur am häufigsten vor, deren Doppelbindung sich im genannten Sinne verhält.

C. Bildung und biologische Bedeutung einfach, ungesättigter Fettsäuren

J. B. Leathes und Mitarb. vermuteten 1901, dass gesättigte Fettsäuren in der Leber durch «Desaturation» in ungesättigte übergehen könnten und dadurch zur Oxydation im Körper vorbereitet würden (35).

Von *Tangl* und *Behrend* publizierte Arbeiten über die Entstehung höher ungesättigter Fettsäuren im Tierkörper sind unrichtig und daher nicht erwähnenswert (36–40).

Nach *K. Lang* und Mitarb. (11–15) enthalten Leber, Muskulatur, Milz, Niere, Lunge, Darm und Fettdepots von Ratten eine Fettsäuredehydrase, welche spezifisch auf höhere, gesättigte Fettsäuren eingestellt ist, eine optimale Wirkung auf Stearinsäure entfaltet, in dessen auch Fettsäuren mit ungerader Kohlenstoffzahl angreift. Das pH-Optimum liegt bei 8, das Ferment ist empfindlich gegen Blausäure, nicht aber gegen Jodacetat oder Fluorid. Es benötigt eine Codehydrase, wahrscheinlich Muskeladenylsäure. Ungesättigte Säuren werden nur sehr schwer angegriffen. Aus Stearinsäure entsteht nicht eine α - β -ungesättigte Säure, sondern Ölsäure. Bildung von zwei und mehreren Doppelbindungen findet nicht statt. Beim Kaninchen konnte das Ferment nur in Leber und Darm nachgewiesen werden, beim Frosch überhaupt nicht.

1940 berichtete *E. Annau* über Versuche mit einer Lezithindehydrase, aus Rinderleber (46). Auf Grund des Anstieges der Jodzahl soll Lezithin mit Hilfe dieses Fermentsystemes dehydriert werden, das von der Dehydrase Lang's insofern verschieden ist, als es zu seiner Wirkung keine Adenylsäure benötigt und weder Schwefel noch Phosphor enthält. Später fanden dieselben Autoren, dass nicht nur Lezithin, sondern auch Stearin- und Palmitinsäure dehydriert werden. Als Coenzym werden Xanthin oder Hypoxanthin benötigt, eine Identität mit der Xanthinoxidase besteht nicht (47). Ausserdem unterliegt das Vorkommen des Fermentes jahreszeitlichen Schwankungen, da es mit Sicherheit nur in den Wintermonaten nachweisbar war.

F. P. Mazza und *L. Marfori* (48) extrahierten 1941 aus Leber mit Phosphat und Bicarbonat CO_2 -Puffer vom pH 8 eine Dehydrase für höhere Fettsäuren, eine sogenannte anoxytrophe Hydrochinase und diskutierten deren Beziehung zur Succinodehydrogenase. Im Gegensatz zu *Lang* und Mitarb. stellten die Autoren keine Aktivierung durch Muskeladenylsäure fest. Das Ferment ist gegen CN sehr stark, gegen Jodacetat geringer empfindlich und dehydriert Fettsäuren mit über 12 C-Atomen leicht, solche mit weniger als 10 C-Atomen schlecht, indessen auch ungesättigte, so z. B. 2,3- wie auch 9,10 Ölsäure. Durch spektrographische Untersuchungen wurde bei Verwendung von Stearin- und Ölsäure als Substrat das Auftreten einer Doppelbindung in α - β festgestellt. Auch diese Fettsäuredehydrase soll daher am β -oxydativen Abbau teilnehmen. Die Reaktionsgeschwindigkeiten für Stearin- und Ölsäure werden als gleich gross bezeichnet (49).

B. Shapiro und *E. Wertheimer* (50) fanden, dass die Aktivität der Dehydrase von der Gegenwart der Adenylsäure und von anorganischem Phosphat abhängt, längere Ketten besser als kürzere dehydriert werden und die optimale Wasserstoffionenkonzentration bei pH 8 liege. Neutralfette sind durch das Ferment nicht angreifbar, dagegen Phospholipide. Es ist auf Sauerstoff sehr empfindlich, viel mehr als auf Monojodacetat, Phlorrizidin, Natriumfluorid, Maleinsäure und Pyrophosphat.

Versuche zur Isolierung dieses Fermentsystemes unternahmen auch *J. Champougny* und *E. le Breton* (51). Im Jahre 1948 erschien eine

Zusammenfassung der wichtigsten Arbeiten (52) und *W. Franke*, *H. Rügge* und *K. Gübelein* (53) orientierten über die experimentellen Einzelheiten der Isolierung. Auch behandelt *P. Ohlmeyer* in einer Arbeit (54) über allgemeine Probleme des Zwischenstoffwechsels diese Fragen ausführlich.

Obwohl sich in der Folge verschiedene Forscher mit dieser Dehydrierung befassten, wurde kein entscheidender Fortschritt erzielt (55–57).

Es unterliegt keinem Zweifel, dass Fett eines unserer wichtigsten Nahrungsmittel ist. Da es einen Energiegehalt von 9 kg cal/g aufweist gegenüber einem solchen für Eiweiss und Kohlehydrate von 4 kg cal/g ist es vor allem ein Kalorienträger. Aber auch sein Wirkstoffcharakter im Organismus ist, wie namentlich kürzlich *Deuel* wieder hervorhob, von grosser Wichtigkeit.

Der Resorptionsgrad bzw. die Ausnützung eines Fettes im Darm kann sehr verschieden sein. Der sog. Resorptionskoeffizient wird wohl in erster Linie von der Konsistenz beeinflusst, die wiederum in charakteristischer Weise von der chemischen Zusammensetzung abhängt. Grössere Anteile Stearinsäure, z. B. wirken sich ungünstig aus. Fette mit einem Schmelzpunkt unter 37° werden meist in einem Ausmass von 95–100 % resorbiert, so dass für alle gebräuchlichen Nahrungsfette eine gute Ausnützung gesichert sein dürfte. Grosse praktische Bedeutung erlangte dieses Problem im letzten Krieg, wo bei den sehr kleinen Fettrationen eine möglichst quantitative Resorption dringend notwendig war und anderseits z. B. in Deutschland synthetisches Fett aus Kohlenwasserstoffen hergestellt wurde.

Tiefe Schmelzpunkte sind vor allem durch den Gehalt an ungesättigten Fettsäuren bedingt. Von Bedeutung sind auch die Zusammensetzung des Glyceridgemisches (Mono-, Di-Glyceride, usw.) und der Calciumgehalt der Nahrung.

Die weitaus häufigste Fettsäure ist die Ölsäure, deren Konstitution 1894 durch *Baruch* (58) aufgeklärt wurde. Untersuchungen von *Schoenheimer* und *Rittenberg* (59) haben die Bildung von Stearin aus Öl- und von Öl- aus Stearinsäure bewiesen. Arbeiten zur fermentchemischen Erforschung dieses Vorganges wurden bereits erwähnt (siehe S. 11). Diese Umwandlung kann im Sinne einer Regulierung der Konstistenz der Lipidbestandteile des Körpers aufgefasst werden, wofür auch der Befund von *Mazza* und Mitarb. spricht (48).

welcher die Dehydrase für Stearinsäure nur in den Wintermonaten nachweisen konnte.

Während also bei Säugern mit Hilfe von ungesättigten Verbindungen der Schmelzpunkt der Körperfette herabgesetzt wird, übernehmen die verzweigt-kettigen Fettsäuren im Fett der Bürzeldrüse der Gans diese Aufgabe (60). Zur Einfettung des Gefieders würde ein aus ungesättigten Fettsäuren aufgebautes Fett sich wegen seiner geringen Beständigkeit an der Luft nicht eignen und durch Verharzung die Federn unbrauchbar machen.

D. Versuche zum Nachweis einer oxydativen Spaltung der Doppelbindung in Stellung 9,10

1. Stoffwechselversuche mit Ölsäure und Ölsäurederivaten bei gleichzeitigen Gaben von D-Azelainsäure

Im Hinblick auf die geringen Kenntnisse über das Schicksal der Doppelbindung der Ölsäure, von welcher letzterer wir lediglich wissen, dass sie in Stearinsäure übergehen kann, haben wir Versuche unternommen, die uns geeignet erschienen, eine eventuelle Spaltung der Doppelbindung *in vivo* nachzuweisen. Wir gewannen verschiedene in Stellung 9,10 ungesättigte Verbindungen, wie Oleylalkohol usw. und verfütterten sie gleichzeitig mit Deuterio-Azelainsäure an Hunde. Da letztere, wie bereits erwähnt, im Harn z. T. wieder ausgeschieden wird, ergab sich die Möglichkeit der Überprüfung ihres D-Gehaltes nach erfolgtem Verweilen im tierischen Organismus und damit die Feststellung ihrer eventuellen Bildung im intermediären Stoffwechsel.

Wir verabreichten an zwei gesunde Versuchspersonen mit einer normalen Nahrung kleine Mengen Azelainsäure, enthaltend 7,85 bzw. 5,31 At. 0 D und stellten fest, dass mit dem Harne Nonandicarbonsäure mit 7,70 bzw. 5,04 At. 0 D ausgeschieden wurde.

Fütterung der D-Verbindung zusammen mit einer an Olivenöl reichen Nahrung an den Hund führte, was auf Grund dieser Ergebnisse zu erwarten war, zur Auffindung von Azelainsäure mit unverändertem D-Gehalt, also nicht zu einer Aufspaltung der Doppelbindung.

Es war denkbar, dass durch Hemmung des β -oxydativen Abbaues z. B. infolge Verschlusses der COOH-Gruppe der Angriff an der

Doppelbindung erleichtert würde. Aus Ölsäure erhielten wir mit Thionylchlorid das Säurechlorid und setzten dieses mit drei verschiedenen Aminen sowie mit Ammoniak um. Die Wahl dieser Verbindungen, des Anilins, des n-Butylamins und des Diaethylamins wurden durch deren Schmelzpunkt und Toxizität bestimmt. Nach der Fütterung solcher Derivate gelang es uns aber in keinem Fall, mit Hilfe der Isotopenverdünnungstechnik Azelainsäure nachzuweisen. Nach Gaben des Diaethyloleamides, das keinen freien Peptidwasserstoff mehr trägt, konnten wir eine kleine Menge Bernsteinsäure im Harn auffinden. Sie könnte ihre Bildung einer Methyl- und anschliessenden β -Oxydation zum Bernsteinsäurehalbamid verdanken, das bei der Aufarbeitung, d. h. bei der Salzsäurebehandlung des ätherischen Harnextraktes gespalten würde. Unser Versuchstier schied bei normaler Fütterung keine Bernsteinsäure aus, desgleichen auch nicht nach Gaben von Diaethylamin. Eine Hemmung der Succinodehydrogenase durch das verabreichte Diaethylamid als Ursache des Auftretens der Bernsteinsäure dürfte daher kaum in Betracht zu ziehen sein (61), vielmehr ist ersichtlich, dass dieses Ölsäurederivat wohl ω -oxydiert, nicht aber an seiner Doppelbindung gespalten wird.

Wir versuchten, die Stabilität der Doppelbindung in Stellung 9,10 weiter zu prüfen, indem wir an Hunde mit einem normalen Futter gleichzeitig D-Azelainsäure und Oleylalkohol verfütterten. Im Harn fanden sich keine mit letzterem in Verbindung stehenden Abbauprodukte und die Azelainsäure änderte ihren D-Gehalt nicht. Dasselbe war der Fall (s. Tab. 4), wenn die Essigsäure- oder die Benzoesäureester des Alkohols gegeben wurden, welche das Tier offenbar ohne Schwierigkeiten verseift.

Tabelle 4

Fütterung von Oleylalkohol usw. an Hunde bei gleichzeitigen Gaben von D-Azelainsäure (5,31 Atom % Deuterium)

Hund	Verbindung	mg/kg/die	D-Gehalt der ausgeschiedenen Säure
S	Oleylalkohol	400	5,29
L	Oleylacetat	100	5,24
S	Oleylbenzoat	180	5,30
S	Oelsäure-n-Butylamid	125	5,15

Es ist anzunehmen, der Oleylalkohol werde leicht zu Ölsäure oxydiert, nachdem aus Untersuchungen von *Schoenheimer* und *Stetten* (62) bekannt ist, dass Cetylalkohol im Organismus der Ratte in Palmitinsäure und Octadecylalkohol in Stearinsäure übergehen. Oleylalkohol wurde auch nach Fütterung grosser Mengen (600 mg/kg/die) im Harn nicht ausgeschieden.

2. Experimentelles

a) Synthese der geprüften Verbindungen

1) Azelainsäure (63)

500 g Rizinusöl (Ph.H.V) wurden mit alkoholischer Kalilauge verseift, die Lösung angesäuert, die Rizinolsäure abgetrennt, gewaschen und mit wässriger, alkalischer Permanganatlösung oxydiert.

Ausbeute: 72 g = 30 % d. Th. Smp. 105–106° aus Wasser.

Löslichkeit: 250 mg in 100 ccm Wasser bei 20°.

Oberhalb 85° unbeschränkt löslich.

Analyse: Gef. C 57,49 H 8,48

C₉H₁₆O₄ Ber. C 57,45 H 8,51

2) Deuterio-Azelainsäure (64)

50 g reine Azelainsäure + 60 g 50 %iges D₂O + 60 g KOH wurden ohne weiteren Katalysator während 54 Stunden in einer Bombe bei 140° geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde mit HCl versetzt, die Säure abfiltriert und dreimal aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 47 g = 94 % d. Th. Smp. 106–107° aus Wasser.

Analyse: Gef. C 57,44 H 8,48

Ber. C 57,45 H 8,51

3) Oleylalkohol (65-69)

630 g Olivenöl + 1470 ccm n-Butylalkohol + 32 g konz. Schwefelsäure wurden 20 Stunden am Rückfluss erhitzt, abgekühlt, dreimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, der überschüssige Butylalkohol abdestilliert und der Rückstand der Destillation am Hochvakuum unterworfen.

Sdp. 0,7 mmHg 180–185°.

Ausbeute: 562 g Ölsäurebutylester.

In einen 6-Liter Rundkolben mit Rührer und 2 Rückflusskühlern gibt man 3 Liter Butanol, 200 g Natrium und 562 g Ölsäurebutylester auf einmal zu. Nach Abklingen der Wasserstoffentwicklung heizt man vorsichtig, bis kein weiterer Wasserstoff mehr entsteht. Sobald alle Natrium aufgebraucht ist, gibt man durch einen Kühler vorsichtig 1.5 Liter Wasser zu und erwärmt noch eine Stunde. Der Kolbeninhalt wird im Scheidetrichter getrennt, das Wasser verworfen, der Rückstand mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, am Vakuum getrocknet und am Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 335 g Oleylalkohol = 75 % d. Th.

Sdp. 0,02 mmHg, 140–142° farblose Flüssigkeit.

Analyse: Gef. C 80,46 H 13,68 JZ. 93,3

C₁₈H₃₆O Ber. C 80,59 H 13,52 JZ. 94,5

Spektrum*: Maximum bei 2320 Å, Molare Extinction $\log \epsilon = 2,67$.

4) Oleylalkohol aus Cetalol D

Aus dem Handelsprodukt Cetalol D** (Oleylalkohol doppelt dest. techn. rein) wird analysenreiner Alkohol durch dreimalige Hochvakuumdestillation über eine geheizte Wiedmerkolonne erhalten.

Ausbeute: ca. 40 %, Sdp. 0,6 mmHg, 164–166° } farblose
Sdp. 0,01 mmHg, 139–142° } Flüssigkeit

Analyse: Gef. C 80,54 H 13,48 JZ. 94,2

C₁₈H₃₆O Ber. C 80,59 H 13,52 JZ. 94,5

Spektrum: Maximum bei 2320 Å, Molare Extinction $\log \epsilon = 2,7$.

5) Oleylacetat (70)

45 g Oleylalkohol, 10 ccm gereinigtes Pyridin (abs.) + tropfenweise 15 g Acetylchlorid wurden am Rückfluss auf 70° erwärmt. Eine halbe Stunde auf dieser Temperatur belassen, abgekühlt, mit Wasser versetzt und dreimal ausgeäthert. Die vereinigten Auszüge wurden mit Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand der Destillation am Hochvakuum unterworfen. Wir haben viermal über eine geheizte Wiedmerkolonne destilliert. Rückflussverhältnis 1:5.

* Die Spektren dienten als weiteres Reinheitskriterium, sie sind nicht ganz identisch mit denjenigen der Reinsubstanzen.

** Wir verdanken diesen Alkohol den Herren Dr. E. Müller und W. Ackermann, Kilchberg/Zürich.

Ausbeute: 26 g = 50 % d. Th. Sdp. 166–167° 0,4 mmHg
 Analyse: Gef. C 77,16 H 12,26 JZ. 79,2
 $C_{20}H_{38}O_2$ Ber. C 77,35 H 12,33 JZ. 81,9
 Spektrum: Maximum bei 2360 Å, Molare Extinction $\log \epsilon = 2,6$.
 Inflection bei 2700 Å, Mol. Ext. $\log \epsilon = 1,24$.

6) *Oleylbenzoat* (71)

Ansatz gleich wie oben. Anstelle des Acetylchlorides wird Benzoylchlorid verwendet.

Ausbeute: 55 % der Theorie, Sdp. 205–208°, 0,01 mmHg farblose Flüssigkeit.
 Analyse: Gef. C 80,67 H 10,81 JZ. 65,0
 $C_{25}H_{40}O_2$ Ber. C 80,60 H 10,82 JZ. 68,0
 Spektrum: I. Maximum 2380 Å Mol. Ext. $\log \epsilon = 4,09$
 II. Maximum 2730 Å Mol. Ext. $\log \epsilon = 2,92$
 III. Maximum 2800 Å Mol. Ext. $\log \epsilon = 2,82$
 I. Minimum 2600 Å Mol. Ext. $\log \epsilon = 2,82$
 II. Minimum 2770 Å Mol. Ext. $\log \epsilon = 2,79$

7) *Oleylchlorid* (72, 73)

500 g Thionylchlorid techn. werden mit 250 g Leinöl 4 Stunden am Rückfluss unter Luftabschluss erwärmt und anschliessend abdestilliert. Diesem Thionylchlorid wird nun ca. 50 g Chinolin zugesetzt, 2 Stunden am Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Das so erhaltene Chlorid ist farblos.

195 g vorbehandeltes Thionylchlorid + 320 g Ölsäure (Ph.H.V) wurden zusammengegeben und im Wasserbad 3 Stunden auf 60° erwärmt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde am Vakuum abdestilliert und der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 165 g = 48 % d. Th. Sdp. 180–190° 11 mmHg.

Das so erhaltene Chlorid ist genügend rein zur weiteren Verarbeitung.

8) *Ölsäure-n-Butylamid* (74, 75)

In einem Rundkolben mit Rührer und Tropftrichter wurden 55 g n-Butylamin in 500 ccm Petroläther gelöst und unter Eiskühlung

die berechnete Menge einfach destilliertes Oleylchlorid zugetropft. Nachdem eine Stunde weitergerührt wurde, begannen wir mit der Zugabe von 300 ccm 1 n HCl. Die Reaktionsmischung wurde dann im Scheidetrichter getrennt, gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Hochvakuum unter N_2 destilliert. Der Hauptlauf (Sdp. 0.05 mmHg 189–191°) wird zweimal aus der vierfachen Menge Petroläther bei -15° umkristallisiert. Die Amide und Anilide der Ölsäure sind sehr oxydationsgefährdet und können durch Destillation allein nicht gereinigt werden. Sie zersetzen sich z. T. in der Wärme oder lagern sich in das entsprechende Elaidinsäurederivat um (siehe Ölsäureanilid).

Ausbeute: 77 g 62 % d. Th. Smp. 30–32° aus Petroläther.

Analyse: Gef. C 78.06 H 12.74 N 4.32

$C_{22}H_{43}ON$ Ber. C 78.27 H 12.84 N 4.14

Spektrum: Maximum bei 2260 Å Molare Extinction $\log \epsilon$ 2,3

Inflexion bei 2360 Å Molare Extinction $\log \epsilon$ 1,4

9) Ölsäurediaethylamid (74, 75)

Ausführung analog wie 8).

Reinigung: Das Produkt wird einmal im Hochvakuum vorsichtig destilliert. Sdp. 145–147° 0.005 mmHg. Der Hauptlauf wird in absolutem Methanol aufgenommen und mit analysenreiner Bariumhydroxydlösung in Methanol auf dem Titriskop neutralisiert. Das Ganze wird 48 Stunden im Eisschrank stehen gelassen und scharf abzentrifugiert, der Rückstand vorsichtig unter N_2 getrocknet. Ba-oleat ist in der Mischung nicht löslich. Anschliessend kann noch eine Hochvakuumdestillation folgen, wenn das Produkt nicht ganz rein sein sollte.

Ausbeute: 58 % d. Th.

Analyse: Gef. C 78.23 H 12.23 N 4.15 JZ. 74,8

$C_{22}H_{43}ON$ Ber. C 78.27 H 12.84 N 4.15 JZ. 75,2

10) Ölsäureanilid (76, 77)

Vorbemerkung: Ölsäureanilid ist am Wasserstrahlvakuum nicht ohne Zersetzung oder Umlagerung destillierbar, wie man das nach der Literaturstelle von E. De'Conno vermuten könnte.

Ansatz: 145 g Ölsäurechlorid werden langsam unter Kühlung zu einer Mischung von 90 g Anilin (frisch dest.) in 350 ccm Petroläther getropft. Das ausfallende Chlorhydrat wird in 1 n HCl gelöst, die ganze Mischung im Scheidetrichter getrennt, gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Beim Versuch, das Ölsäureanilid am Wasserstrahlvakuum zu destillieren, erhielten wir eine Umlagerung, nämlich 40 % Ölsäureanilid + 16 % Elaidinsäureanilid (Smp. 79–80°), charakterisiert durch CHN-Bestimmung und Smp.

Ausbeute: 102 g = 62 % d. Th. Smp. 39–40° aus Petroläther.

Analyse:	Gef.	C 80,31	H 11,10	N 4,11	JZ. 72,3
	C ₂₄ H ₃₉ ON	Ber.	C 80,61	H 10,99	N 3,92 JZ. 71,0

b) Fütterungsversuche

Die verwendeten 3 männlichen Hunde A, B und C im Alter von 7 bis 12 Monaten und 2 weibliche ca. 1½ Jahre alte Tiere L. und S. wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten, welche eine weitgehend quantitative Sammlung der Ausscheidungen erlaubten. Der einheitlichen Nahrung aus gekochtem Reis und wenig magerem Pferdefleisch haben wir die zu prüfende Verbindung stets analysenrein in bekannten Mengen möglichst homogen beigemischt und damit auf Grund früherer Erfahrungen an der Applikation kleiner täglicher Dosen während 10 bis 14 Tagen festgehalten. Störungen traten nicht ein, das angebotene Futter wurde immer vollständig verzehrt. An jeden Versuch schloss sich eine dreitägige Nachperiode an, während welcher der Harn weiterhin gesammelt und mit der Hauptmenge vereinigt wurde.

Harnaufarbeitung

Handelte es sich lediglich um die Isolierung der Azelainsäure, so engten wir die täglich alkalisch gemachten Harnmengen nach Filtration über Hyflo-Supercell im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und extrahierten diese vereinigten mit Salzsäure angesäuerten Konzentrate (500–1000 ccm) in einem rasch rührenden Kutscher-Steudel-Apparat 10 Stunden mit Äther. Die Rückstände der ätherischen Auszüge wurden aus heissem Wasser unter Verwendung von

Tierkohle umkristallisiert, was zu roher Azelainsäure führte, deren völlige Reinigung ein 6–7maliges Umkristallisieren erforderte. Die Schmelzpunkte der analysenreinen Säuren wurden auf dem Koflerblock ermittelt, die Deuterium-Bestimmungen wie in früheren Arbeiten durchgeführt.

War die Entstehung unbekannter, schwer ätherlöslicher Verbindungen zu vermuten, so schüttelten wir den filtrierten Tagesharn bei kongosaurer Reaktion sechsmal mit 500 ccm Äther während je 4–6 Stunden auf einer Schüttelmaschine. Dabei auftretende Emulsionen zerstörten wir durch Zentrifugieren. Den extrahierten alkalischen Harn brachten wir im Vakuum auf ein kleines Volumen und schüttelten das wieder angesäuerte Konzentrat von ca. 1000 ccm sechsmal mit 500 ccm Äther und anschliessend sechsmal mit je 500 ccm Essigester. Die weitere Aufarbeitung der so gewonnenen Extrakte richtete sich nach den zu erwartenden Substanzen.

In einigen Fällen hielten wir uns an die Angaben von *Weitzel* (78).

Aufarbeitung der Faeces

Sie wurden im Turmix mit verdünnter Salzsäure kurz homogenisiert und nach Trocknung im Vakuum bei 35–40° in einer Mühle pulverisiert. In diesem Zustand erfolgte ihre Extraktion mit Äther im Soxhlet. Den Rückstand der ätherischen Extrakte kristallisierten wir aus geeigneten Lösungsmitteln unter Verwendung von Tierkohle um oder nahmen Reinigungen durch Hochvakuumdestillation im Kugelrohr vor.

Versuch 1: U. G., 25 Jahre alt, nahm während 5 Tagen insgesamt 5 g Azelainsäure als Na-Salz mit gewöhnlicher Nahrung (pro kg/die 15 mg). Aus der Harnmenge von 5.2 Litern erhielten wir rohe bzw. reine Azelainsäure im Ausmasse von 60 bzw. 44% zurück.

Versuch 2: Versuchsperson K. B., 44 Jahre alt, erhielt während drei Tagen total 3 g D-Azelainsäure (pro kg/die 17 mg). Harnmenge 2,7 Liter. Ausbeute an D-Azelainsäure 38 bzw. 18%.

Versuch 3: Hund S bekam während 10 Tagen 30 ccm Ölsäure-n-Butylamid oder pro kg/die 150 mg. Aus der Harnmenge von 9.8 Litern resultierten 5,5 g braunes Öl, aber keine Dicarbonsäuren oder andere kristallisierte Verbindungen.

Versuch 4: Derselbe Hund bekam während 10 Tagen 20 g Ölsäure-n-Butylamid und 5 g D-Azelainsäure (31 mg/kg/die). Aus 11,2 Litern Harn erhielten wir 40 bzw. 28 % (rein) der verabreichten D-Azelainsäure.

Versuch 5: Dem Hund S gaben wir während 10 Tagen insgesamt 30 ccm – 25 g Ölsäure-Diaethylamid (pro kg/die 150 mg). Die Harnmenge betrug 9.8 Liter, woraus wir 3.7 g auch bei längerem Stehen nicht kristallisierendes Öl bekamen. Aus dem Essigester-auszug des Harnes ergaben sich 2.5 g braunes, nicht kristallisierendes Öl, das verestert wurde. Bei der Aufarbeitung des Ester-gemisches gewannen wir durch Vakuumsublimation 50 mg reine Bernsteinsäure. Smp. 179–181° im Mischschmelzpunkt mit Bernsteinsäure keine Depression zeigend.

Analyse:	M. G. 118	Gef. C 40,76 %	H 5,14 %
	$C_4H_6O_4$	Ber. C 40,68 %	H 5,12 %

Versuch 6: Hund A erhielt während 5 Tagen 25 g Ölsäurediaethylamid oder 54 mg kg/die. Er lieferte 8.3 Liter Harn und daraus 180 mg reine Bernsteinsäure. Smp. 180–181°, Mischschmelzpunkt 180–181°.

Analyse: Gef. C 40,72 % H 5,15 %

Versuche 7 und 8: Die analoge Aufarbeitung des Harnes einer 10-tägigen Periode normaler Fütterung (13 Liter) liess keine Dicarbonsäuren, insbesondere keine Bernsteinsäure finden. Daran änderte sich nichts, wenn das entsprechende Tier während 10 Tagen je 1 ccm Diaethylamin als Chlorhydrat mit dem Futter bekam.

Versuch 9: Dem Hunde A fütterten wir 21 g Ölsäureanilid im Verlauf von 8 Tagen (pro kg/die 210 mg). Das Volumen des stark dunkel gefärbten Harnes betrug 17.3 Liter. Er enthielt kein Eiweiss, Paarungsprodukte (Glucuronsäure und Esterschwefelsäure) waren nicht nachweisbar. Die Ätherextraktion führte zu 2,0 g braunem Öl, das auch nach Reinigung über die Ester keine kristallisierenden Anteile aufwies. Nach Williams (79) entstehen aus Anilin Aminophenole, deren Isolierung wir in unserem Zusammenhang nicht versuchten.

Versuch 10: Der gleiche Hund nahm innerhalb von 2 Tagen 50 g Ölsäureanilid (pro kg/die 2500 mg) mit 75 ccm Olivenöl gemischt auf. Er erbrach dabei einmal, wobei etwa 15 g Anilid verloren gingen. Das Volumen des dunkel gefärbten Harnes, welcher wie bei Versuch 9 aufgearbeitet wurde, betrug 6,4 Liter.

Versuch 11: Hund L erhielt während 10 Tagen 80 g Oleylalkohol oder pro kg die ca. 400 mg. Die Harnmenge von 12 Litern lieferte 4,4 g Ätherextrakt, d. h. braunes auch bei längerem Stehen nicht kristallisierendes Öl. Wir veresterten es mit Methanol und destillierten die in Petroläther löslichen Ester im Vakuum. Die einzelnen Fraktionen lieferten auch nach Verseifung keine Kristallanteile. Unveränderter Oleylalkohol lag nicht vor.

Versuch 12: Dasselbe Tier bekam im gleichen Zeitraum 100 g Oleylalkohol oder 500 mg/kg/die. Die vereinigten Extrakte aus der Harnmenge von 10 Tagen (14,7 Liter) ergaben 4,7 g braunes Öl, dessen Aufarbeitung analog den Angaben von Versuch 11 nicht zu identifizierbaren Verbindungen führte.

Versuch 13: Dem Hund S gaben wir täglich 4,0 g Oleylalkohol und 0,6 g D-Azelainsäure, total 40 g Alkohol bzw. 6,0 g Säure. Harnmenge 12,3 Liter, Ausbeute an roher Azelainsäure 30 0/0, an reiner 25 0/0 der applizierten Menge. D-Gehalt siehe Tabelle 4.

Versuch 14: Dem Hund L verfütterten wir 16 g Oleylacetat (80 mg/kg/die) und 5 g Deuterio-Azelainsäure (26 mg/kg/die) während 10 Tagen. Harnmenge 18 Liter. Ausbeute an wiedergewonnener Azelainsäure 49 bzw. 30 0/0.

Versuch 15: Hund S nahm während 10 Tagen total 16 g Oleylbenzoat und 5 g D-Azelainsäure (45 mg/kg/die) auf. Die Rückgewinnung letzterer gelang zu 40 bzw. 32 0/0. Daneben erhielten wir 700 mg analysenreine Benzoesäure, also lediglich 20 0/0 der aus dem verfütterten Benzoat möglichen Menge. Hippursäure trat nicht auf.

III. Untersuchungen über das Schicksal von Dioxy- und Diketo-Stearinsäure im Tierkörper

A. Zur Biologie der Oxy- und Ketosäuren

Die wichtigsten Oxy- und Ketosäuren, die bis heute in Nahrungsmittelfetten aufgefunden wurden, sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Eine biologische Wirksamkeit der höheren Keto- oder Diketofettsäuren wurde bis heute nicht geprüft. Indessen untersuchten 1934 *R. Adams* und Mitarb. (80) den Einfluss der Dioxystearinsäure auf *Mycobacterium leprae* und weitere säurefeste Bakterien. Bekanntlich wird die Entstehung der 9.10-Dioxystearinsäure bei der Oxydation der Ölsäure zum Nachweis letzterer herangezogen. Weitere Untersuchungen unterblieben offenbar deshalb, weil keine spezifische Reaktion auf die genannten Mikroorganismen nachweisbar war.

Es besteht die Möglichkeit, dass aus einer Dioxysäure zwei Mol. Wasser abgespalten werden und sich eine doppelt ungesättigte Säure bildet. Im Tierkörper stattfindende diesbezügliche Reaktionen scheinen auf Grund einiger Versuche von *E. M. Hume* und Mitarb. nicht ausgeschlossen (81). Es würde dies einem Übergang einer Doppelbindung zu einer Dien-Verbindung gleichkommen, der im Körper verlaufend, im Hinblick auf die Bedeutung der essentiellen Fettsäuren von grossem Interesse sein müsste. In früheren Untersuchungen konnte mit Hilfe von Deuterium als Indikator bewiesen werden, dass die Ratte Linol-, Linolen- oder höher ungesättigte Fettsäuren nicht aufzubauen vermag (82, 83).

Bei der Dehydratation *in vitro* entstehen aus 9.10-Dioxystearinsäure nach *M. Naudet* und *P. Desnuelle* (84, 85) nicht wie bisher angenommen zum grössten Teil eine Keto-Säure, sondern 70 % Dien-Säuren. Dieselben setzten sich ungefähr zur Hälfte aus Säuren mit konjugierter Doppelbindung und zur Hälfte aus Säuren mit isolierten Doppelbindungen zusammen. Solch letzteren Verbindungen könnte eine Aktivität im Sinne derjenigen der essentiellen Fettsäuren zukommen, während bekanntlich konjugierte Dien-Säuren keine sog. «Vitamin F»-Wirkung besitzen (86). Solche Zusammenhänge *in vivo* wurden im Falle der Oxy-Fettsäuren z. B. auch durch *Deuel* und *Greenberg* diskutiert (87). Spätere Versuche von *G. O. Burr* und *R. H. Barnes* (88) zeigten, dass Mangelercheinungen

bei fettfreier Diät durch Hexa-oxy-Stearinsäure beseitigt werden können.

Eine andere biologisch interessante Wirkung entfaltet die Dioxy-stearinsäure nach *Lockhardt* und *Mitarb.* (89). Fütterung eines Fettes, das 1 Mol Dioxystearinsäure und 2 Mol gewöhnliche Fettsäuren enthält, soll die Vitamin K-Synthese im Darm deutlich hemmen. *Nightingale* und *Mitarb.* (90) berichten, dass diese Oxysäure die Intestinalflora, ohne die Bakterien zu töten, schädigt. Auch sollen unter ihrem Einfluss sexuelle Entwicklungen verzögert werden. Es wird dabei auf ihr Vorkommen zu 1.8 % im Rizinusöl (91) und zu 1 % in der Butter (92) hingewiesen. Frühere Untersuchungen zeigten, dass Triglyceride aus 3 Mol Dioxystearinsäure einen deutlich wachstumsfördernden Einfluss auf junge Ratten haben, wobei keinerlei Blutungen usw., die auf Vitamin K-Mangel deuten, festgestellt wurden (93).

Tabelle 5

Name	Systematischer Name	Summenformel	Entdeckung		Literatur
			Datum	Entdecker	
Sabinsäure	12-Hydroxydodecensäure	$C_{12}H_{24}O_3$	1909	Bougault, Bourdier	94
Ipurolsäure	3,11-Dioxytetradecensäure	$C_{14}H_{28}O_4$	1908	Power, Rogerson	95
Convolvulinsäure	11-Oxypentadecensäure	$C_{15}H_{30}O_3$	1894	Taverne	96
Jalapinsäure	11-Oxyhexadecensäure	$C_{16}H_{32}O_3$	1912	Power, Rogerson	97
Juniperinsäure	16-Oxyhexadecensäure	$C_{16}H_{32}O_3$	1909	Bougault, Bourdier	94
Dioxysearinsäure	9,10-Dioxyoctadecensäure	$C_{18}H_{36}O_4$	1925	Eibner, Münzing	98
Phellonsäure	2-Oxydocosensäure	$C_{22}H_{44}O_3$	1931	Zetsche, Sonderegger	99
Cerebronsäure	2-Oxytetracosensäure	$C_{24}H_{48}O_3$	1901	Thudichum	100
α -Oxy-Cerotinsäure	2-Oxyhexacosensäure	$C_{26}H_{52}O_3$	1936	Chinball et al.	101
Lactarinsäure	6-Keto-Octadecensäure	$C_{14}H_{34}O_3$	1911	Bougault, Charaux	102
Rizinolsäure	12-Oxy-9-Octadecensäure	$C_{18}H_{34}O_3$	1848	Saalmüller	103
Oxynervonsäure	2-Oxy-9-Tetracosensäure	$C_{24}H_{40}O_3$	1926	Klenk	104
Licansäure	4-Keto-9,11, 13-Octa- decatriensäure	$C_{18}H_{28}O_3$	1931	Wilborn	105

B. Ergebnisse von Fütterungsversuchen mit Dioxy- und Diketostearinsäure an Hunden

Nachdem die Doppelbindung der Ölsäure sich in vivo einer Oxydation zu Azelainsäure nicht zugänglich erwies und einwandfrei gezeigt werden konnte, dass eine Aufspaltung nicht stattfindet, versuchten wir festzustellen, ob dem Organismus indessen die Spaltung einer entsprechenden Dioxy- oder Diketosäure gelinge. Die 9,10-Dioxy-Octadecansäure ist, wie wir feststellten, nur zu 50 bis 60% resorbierbar. Ihre gemeinsame Verfütterung mit Azelainsäure in kleinen Mengen konnte also schon aus diesem Grunde zu keiner wesentlichen Verdünnung des D-Gehaltes letzterer führen (vergl. Tab. 6). Sobald indessen durch besondere Massnahmen, z. B. Emulgierung mit Tween Olivenöl die Resorptionsverhältnisse verbessert wurden und z. B. 70% betrug, ging der D-Gehalt der aus dem Harn isolierten Azelainsäure zurück (vgl. Tab. 6).

Tabelle 6

Fütterung von Dioxystearinsäure und Diketostearinsäure an Hunde
bei gleichzeitigen Gaben von D-Azelainsäure (5,31 Atom % D)

Hund	Verbindung	mg/kg/ die	ausgeschiedene Azelainsäure	
			At. % D	Verd. %
S	Dioxystearinsäure	120	5,07	5
S	Dioxystearinsäure in Eiweisseemulsion	250	5,04	5
B	Dioxystearinsäure in Olivenölemulsion	250	4,84	9
B	Dioxystearinsäure in Olivenöl/ Tween-Emulsion		4,73	11
A	Formoxystearinsäure		4,24	20
S	Diketostearinsäure in Olivenöl		3,42	35
A	Diketostearinsäure in Olivenöl		3,39	36

Die an den beiden Hydroxylgruppen mit Ameisensäure veresterte Dioxystearinsäure bewirkte eine noch ausgeprägtere Verdünnung der deuterierten Dicarbonsäure. Es besteht deshalb kein Zweifel, dass zur Resorption gelangende Dioxysäure zu Azelainsäure abgebaut wird.

Schliesslich haben wir die 9,10-Diketostearinsäure, welche mit Olivenöl emulgiert vom Hunde zu etwa 75 % resorbiert wird, verfüttert. Auch für diese Verbindung konnte eine Spaltung zu Azelainsäure beobachtet werden: die Deuterio-Azelainsäure büsste dabei 35 bzw. 36 % ihres Isotopengehaltes durch Verdünnung mit aus der Ketosäure stammenden nicht signierten Molekeln ein.

Unsere Versuche beweisen eindeutig, dass in vivo eine Oxydation an der Doppelbindung der Ölsäure im Sinne der Bildung merklicher Mengen Dioxy- bzw. Diketosäuren und ein weiterer Abbau zu Azelainsäure nicht stattfinden. Verabreicht man hingegen diese ersten Verbindungen, so werden sie gespalten und teilweise in Azelainsäure übergeführt. Es ist nicht anzunehmen, es handle sich dabei um eine im Darm durch bakterielle Tätigkeit bedingte Reaktion.

1. Experimentelles

a) Synthese der geprüften Verbindungen

11) 9,10-Dioxystearinsäure (106)

Eine Mischung von 42.3 g reiner Ölsäure, 17 g 30 %iger H_2O_2 und 120 cem 85 %iger Ameisensäure wird in einem Rundkolben unter starkem Rühren vorsichtig so lange auf 40° erwärmt (ca. 12 Std.), bis die Peroxydreaktion (mit KJ-Lösung) negativ ausfällt. Zur Reaktionsmischung gibt man Wasser und äthert dreimal aus. Die Ätherlösungen werden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand, eine halb feste Masse wird zwei Stunden mit einem Überschuss an 3 n NaOH verseift, mit Wasser versetzt und angesäuert. Die ausgefallene Säure wird abfiltriert und aus der fünffachen Menge 80 %igem Alkohol umkristallisiert. Die letzte Umkristallisation erfolgt aus viel Äther.

Ausbeute: 37 g = 78 % d. Th. Smp. 92–93°

Analyse: Gef. C 68,24 H 11,53 JZ. 0

$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4$ Ber. C 68,31 H 11,41 JZ. 0

Spektren (107): Maximum bei 2200 Å Molare Extinction $\log \epsilon$ 2,1
Inflexion bei 2700 Å Molare Extinction $\log \epsilon$ 1,2

12) 9,10-Diketostearinsäure (Stearoxylsäure) (108)

In ein grosses Gefäss (40 Liter) gibt man 225 g Dioxystearinsäure, 118 g Chromtrioxyd in möglichst wenig Wasser gelöst und 12 Liter Eisessig. Man lässt 24 Stunden stehen, verdünnt mit 24 Liter Wasser, filtriert die abgeschiedene Säure ab und nimmt sie in einem Scheidetrichter in Äther auf. Die Ätherlösung wird sechsmal gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand dreimal aus der vierfachen Menge 75 ° igem Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute: 50 g - 23 ° d. Th. Smp. 82° gelb-grüne Blättchen

Analyse: Gef. C 69,12 H 10,35 JZ. 0

C₁₈H₃₂O₄ Ber. C 69,19 H 10,32 JZ. 0

Spektren (107): Maximum bei 2650 Å Molare Extinction log ε 2,2

Minimum bei 2450 Å Molare Extinction log ε 1,5

b) Fütterungsversuche an Hunden

Versuch 16: Hund S bekam täglich 2 g total 10 g der Dioxystearinsäure, gemeinsam mit 1 bzw. 5 g D-Azelainsäure (pro kg/die 60 mg). Harnmenge 6.2 Liter. Ausbeute an Azelainsäure 50 bzw. 40 ° der verfütterten Menge. Die Aufarbeitung der Faeces (Trockengewicht 52 g) führte zu 5 g roher bzw. 4 g reiner Dioxystearinsäure, d. s. 50 bzw. 40 ° der verfütterten Menge.

Versuch 17: 20 g Dioxysäure, 2,5 g D-Azelainsäure, 1 g Hühner-eiweiss, 1 g Na-Cholat, und 5 g Tween 20 haben wir mit dem Vibrator einige Zeit emulgiert und von dieser Emulsion je ein Fünftel während 5 Tagen dem Futter beigemischt. Das Tier S produzierte dabei 8,7 Liter Harn, aus dem wir die D-Azelainsäure zu 48 resp. 28 ° wieder gewannen. Im Kot (Trockengewicht 55 g) fanden wir 8 g Dioxysäure oder 40 ° der verfütterten Menge wieder.

Versuch 18: 20 g Dioxysäure, 100 g Olivenöl und 3.2 g D-Azelainsäure wurden im Turmix bei 60° emulgiert und von diesem Gemisch ein Achtel täglich dem Normalfutter beigemischt. Harnmenge des Hundes L von 11 Tagen 9,4 Liter. Zurückgewonnene Azelainsäure roh 40, rein 27 °. Die Aufarbeitung der Faeces, deren Trockengewicht 68 g betrug, führte zur Auffindung von 6 g Dioxysäure.

Versuch 19: 20 g Dioxystearinsäure, 2,5 g D-Azelainsäure, 5 g Tween 20, 50 ccm Wasser, 50 ccm Olivenöl im Vibrator zwei Stunden emulgiert stellen eine stabile Emulsion dar, welche während fünf Tagen in gleichen Portionen zur Verfütterung an den Hund B gelangte. Aus der Harnmenge von 8,7 Litern wurde die Azelainsäure zu 50 bzw. 20% wieder erhalten. Aus den Faeces (45 g Trockengewicht) ergaben sich 6 g unveränderte Säure.

Versuch 20: Hund A bekam täglich 5 g, total 25 g Formoxystearinsäure, die als Zwischenprodukt bei der Herstellung der Dioxysäure anfiel. Sie schmilzt bei ca. 30°. dazu erhielt er 420 mg bzw. 2,1 g D-Azelainsäure. Harnmenge 9,7 Liter. Die Rückgewinnung der D-Azelainsäure gelang zu 42 bzw. 20%.

Versuch 21: 16 g Diketostearinsäure und 2 g D-Azelainsäure mischten wir im Turmix mit 50 ccm erwärmtem Olivenöl und verfütterten diese Emulsion während 4 Tagen an den Hund S. Durch Aufarbeitung des Harnes (7.8 Liter) erhielten wir 55 bzw. 35% der D-Azelainsäure zurück. Aus den Faeces (Trockengewicht 32 g) gelang die Isolierung von 4,8 g Diketostearinsäure.

Versuch 22: 25 g Diketostearinsäure. 3 g D-Azelainsäure analog mit Olivenöl/Wasser emulgiert gelangten während 10 Tagen an den Hund A zur Verfütterung. Harnmenge 16,4 Liter. Zurückgewonnene Azelainsäure 48 bzw. 13% (Verluste). Die Faeces (Trockengewicht 58 g) schlossen 5 g unveränderte Diketosäure ein.

IV. Zur Biologischen Oxydation von Fettsäuren mit Dreifachbindungen

A. Vorkommen von Acetylenfettsäuren

Interessanterweise kommen auch Fettsäuren mit einer Dreifachbindung in der Natur vor. Bis heute wurden, wie aus der Tabelle 7 ersichtlich ist, bereits 4 solcher Acetylenfettsäuren nachgewiesen.

Tabelle 7

Systematischer Name	Trivialname	Literatur
6-Octadecinsäure	Taririnsäure	109, 110, 111
6-Octadecen-9-in- oder 6-Octadecin-9-en-säure	—	112
9,11-Octadeca-diin-17-en-Säure	Isamsäure	112, 113, 114
3, 5, 7, 8,-Tridecatetraen-10, 12-diin-säure	—	115

Eine biologische Bedeutung solcher Verbindungen ist noch kaum bekannt. Nach Mitteilungen von *Celmer* und *Solomons* (115) soll die von diesen Autoren isolierte 3,5,7,8-Tridecatetraen-10,12-diin-säure die aktive Komponente, d. h. den Wirkstoff des Antibiotikums *Mycomycin* darstellen (siehe untenstehende Strukturformel).



B. Bildung von Azelainsäure aus Stearol-, Behenol- und Undecinsäure

Der biologische Abbau von Fettsäuren mit einer Dreifachbindung ist offenbar noch nicht erforscht. Wir prüften vorerst das Verhalten der synthetisch leicht zugänglichen Stearolsäure, von der wir vermuteten, sie könnte im Körper zu Stearin- bzw. Ölsäure hydriert

Tabelle 8

Fütterung von dreifach ungesättigten Fettsäuren
zusammen mit signierter Azelainsäure

Hund	Verbindung	Smp.	At. % D-Azelainsäure		Verdünnung in %
			aufgen.	ausgesch.	
B	Stearolsäure	45°	5,31	4,45	16
S	Stearolsäure	45°	5,31	4,35	18
B	Stearolalkohol	28°	10,0	9,01	10
C	Stearolalkohol	28°	10,0	9,09	9
B	Behenolsäure	57°	10,0	8,57	14
C	Behenolsäure	57°	10,0	8,45	16
B	Undecinsäure	51°	10,0	7,02	30
C	Undecinsäure	51°	10,0	6,72	33

werden. Andererseits war eine Spaltung der Dreifachbindung zu einer Dicarbonsäure denkbar und es gelang tatsächlich, nach gemeinsamen Gaben von Stearol- und signierter Azelainsäure eine Verdünnung des Isotopengehaltes der letzteren nachzuweisen. Das veranlasste uns, weitere solche Verbindungen, nämlich Stearolalkohol, Behenol- und Undecinsäure zu untersuchen, bei denen gleichfalls ein Übergang in Azelainsäure gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse der diesbezüglichen Versuche enthält die Tabelle 8.

Zur richtigen Interpretation dieser Resultate musste die Beständigkeit der Dreifachbindung *in vitro* untersucht werden. Wir haben aus diesem Grunde 10 g Stearolsäure mit 2 g signierter Azelainsäure 6 Stunden in alkoholischer Natronlauge am Rückfluss erhitzt. Der Isotopengehalt von anfänglich 10,0 ‰ verminderte sich dabei nur geringfügig auf 9,7 ‰. Die in der Tabelle mitgeteilten Isotopenverdünnungen ergaben sich daher ohne Zweifel durch aus den verabreichten Verbindungen im Tierkörper entstandene Azelainsäure und sind sehr ausgeprägt nach Gaben von Undecinsäure, geringer nach solchen von Behenol- und Stearolsäure. Dabei darf indessen nicht vergessen werden, dass letztere Verbindungen offenbar weniger leicht resorbiert werden als die Undecinsäure. Ebenso muss daran erinnert werden, dass sich aus der gesättigten C-11er Säure durch ω -Oxydation Undecandisäure bildet und daraus kleine Mengen Azelain- und Pimelinsäure entstehen (116). Es bleibt somit durch vergleichende Versuche mit Undecylsäure einerseits und Undecinsäure andererseits zu prüfen, inwieweit die auf Grund der Isotopenverdünnung festgestellte Azelainsäurebildung durch Spaltung der Dreifachbindung ermöglicht oder durch Oxydation bedingt wird. Indessen wäre auch eine Hemmung der letzteren als Folge der Dreifachbindung in Stellung 9,10 denkbar. Bei der Behenolsäure mit Dreifachbindung in Stellung 13,14 führte die Oxydation zu Brassylsäure, die schliesslich dem β -oxydativen Abbau, wie das bereits Verkade (117) gezeigt hat, unterliegt und somit auch Azelainsäure liefert.

C. Nachweis einer biologischen Wirksamkeit der Stearolsäure im Sinne derjenigen essentieller Fettsäuren

Es war demnach gelungen, die Angreifbarkeit der Dreifachbindung im Tierkörper zu beweisen. Die Bildung von kleinen Mengen

Azelainsäure aus Stearolsäure oder Stearolalkohol konnte indessen kaum den einzigen biologischen Abbaupfad darstellen, dem diese Verbindungen unterliegen.

Theoretische Überlegungen lassen erkennen, dass eine Disproportionierung der Dreifachbindung zu zwei Doppelbindungen führen müsste, die vielleicht in Konjugation zu stehen kämen oder aber auch eine isolierte Lage einzunehmen vermöchten. Die Stearolsäure könnte also im Tierkörper eine Umwandlung zu einer im Sinne der essentiellen Fettsäuren wirksamen Verbindung erfahren.

Ein solcher Vorgang liess sich feststellen oder wahrscheinlich machen, wenn es gelang, mit Stearolsäure durch Mangel an essentiellen Fettsäuren verursachte Schäden bei Ratten zu heilen bzw. zu beheben.

Burr und *Burr* (118) und später *Steenbock* (119) haben Diäten angegeben, die praktisch frei von essentiellen Fettsäuren bei längerer Verabreichung an junge Ratten zu entsprechenden Mangelerscheinungen führen. *Jürgens* und *Guggenheim* (120) konnten zeigen, dass die Jungen von Rattenmüttern, die vom 13. Tage der Gravidität an mit einem derartigen Futter ernährt wurden, schon nach einigen Tagen deutliche Symptome aufweisen und in der Folge zu Grunde gehen, wenn das Futter der Mutter nicht geändert wird. *Bernhard* und *Bodur* (121) haben solche Tiere auf ihren Gehalt an Linolsäure untersucht und festgestellt, dass der mütterliche Organismus wohl noch Linolsäure aufweist, die Jungen indessen daran sehr arm sind, also nur ungenügend versorgt werden.

Wir verabreichten nach den Angaben von *Jürgens* und *Pfalz* (120) graviden Ratten vom 13. Tag der Konzeption an eine an essentiellen Fettsäuren praktisch freie Nahrung und erhielten eine grosse Zahl junger Tiere, von denen je 8 bei ihren Müttern verblieben, welche letztere in der Folge entweder im Sinne von Kontrollen weiterhin mit dem obenerwähnten Futter versehen oder aber zusätzlich mit Stearolsäure ernährt wurden. Während von den Kontrollen 79% der Jungen zugrunde gingen, blieben dieselben jener Mütter, welche die Stearolsäure erhielten, am Leben und zeigten eine im grossen und ganzen normale Entwicklung. Indessen verlief die Gewichtszu-

nahme solcher Rattenjungen günstiger, deren Mütter anstelle von Stearolsäure Sonnenblumenöl als Quelle der essentiellen Fettsäuren erhielten. Tabellen 9, 10 und 11 geben Auskunft über diese Versuche, welche demnach doch deutlich eine günstige Wirkung der Stearolsäure erkennen lassen.

Tabelle 9

Wirkung verschiedener Verbindungen in Bezug auf essentielle Fettsäuren
nach dem Test von Guggenheim und Jürgens (120)

Zugefütterte Substanzen ca. 100 mg/Tag/Muttertier	Durchschnittsgewichte in g				
	Geburt	10. Tag	20. Tag	30. Tag	40. Tag
Minus-Kontrolle	4,5	8,8	9,8	14,2	19,4
Sonnenblumenöl	4,5	9,7	12,7	17,2	25,2
Dioxystearinsäure	4,5	11,7	13,4	17,8	22,5
Diketostearinsäure	4,5	10,6	13,0	18,1	23,1
Stearolsäure	3,7	11,5	13,9	18,4	23,6

Bei Versuchsbeginn standen für jede Gruppe 24 Jungtiere zur Verfügung (bzw. 32 bei der Diketostearinsäure). Dazu ist zu bemerken, dass z. B. für die Wägung am 40. Tag bei den Minus-Kontrollen nur noch fünf Tiere (wahrscheinlich die fünf kräftigsten) vorhanden waren, so dass die Zahl eher einen zu hohen Wert anzeigen dürfte.

Tabelle 10

Mortalität der Tiere in vorstehendem Versuch

Zugefütterte Substanzen ca. 100 mg/Tag Muttertier	Mortalität: Anzahl der Ratten in den angegebenen Zeiträumen				Ende Versuch %
	1.—10. Tag	11. 20. Tag	21.—30. Tag	31.—40. Tag	
Minus-Kontrolle	—	4	8	7	79
Sonnenblumenöl	2	2	1	1	25
Dioxystearinsäure	—	1	3	—	17
Diketostearinsäure	—	—	3	—	9
Stearolsäure	—	—	—	—	—

Beginn der Zufütterung: am 14. Tag nach der Geburt

In der Tabelle 11 sind die genauen Todestage der Tiere und die Zahl der am betreffenden Tag gestorbenen Ratten verzeichnet.

Tabelle 11

Genaue Todestage der eingesetzten Ratten

Zugefütterte Substanzen	Tage nach der Geburt, an welchen die Ratten gestorben sind und Anzahl der Tiere						
Minus-Kontrolle	14/2	15/1	20/1	23/5	27/2	28/1	33/7
Sonnenblumenöl	10/2	16/1	17/1	30/1	34/1		
Dioxystearinsäure	18/1	28/2	29/1				
Diketostearinsäure	27/1	28/2					
Stearolsäure	—						

Wir haben von analogen Vorstellungen ausgehend auch die Dioxy- und die Diketostearinsäure geprüft, von welcher letzterer gleichfalls ein günstiger Effekt ausging. Dioxystearinsäure erwies sich als weniger wirksam, wobei indessen wieder an ihre schlechte Resorbierbarkeit erinnert werden muss. Zweifellos liegen die diesbezüglichen Konditionen beim Sonnenblumenöl viel günstiger als bei allen geprüften Säuren, deren biologische Wirksamkeit bei grösseren Dosen oder günstigeren Resorptionsverhältnissen vielleicht gesteigert werden könnte.

Die mitgeteilten Befunde dürften unseres Erachtens als deutliche Hinweise einer möglichen Umwandlung von Stearolsäure in eine in der Art der essentiellen Fettsäuren wirksame Komponente gedeutet werden, wobei wir uns im klaren sind, dass nur weitere Untersuchungen zu gesicherten Aussagen führen können.

D. Experimentelles

1. Synthese der verfütterten Verbindungen

13) Stearolsäure (9,10-Octadecinsäure) (122, 123)

Zu 330 g Ölsäure (1,17 Mol) in 350 ccm abs. Äther tropft man unter guter Eiskühlung und starkem Rühren 187 g Brom (1,17 Mol), rührt weitere 6 Stunden und destilliert den Äther ab (zuletzt im Vakuum). Zur direkt verwendbaren Dibromstearinsäure gibt man

750 ccm Iso-Amylalkohol (Sdp. 130–140°) und 330 g (5 mal 1,17 Mol) KOH zu und erhitzt 4 Stunden auf 150° Badtemperatur. Anschliessend werden Alkohol und entstandenes Wasser unter Normaldruck abdestilliert (die Reaktion geht teilweise weiter). Den Rückstand löst man noch möglichst warm in viel Wasser und säuert mit Salzsäure 1:1 an. Es wird ausgeäthert, die Lösungen gewaschen, getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand der Destillation im Hochvakuum unterworfen (Sdp. 178–180° 0,02 mmHg). Die Hauptfraktion wird in der vierfachen Menge Alkohol/Wasser 3:1 bei Zimmertemperatur gelöst und bei –15° auskristallisiert. Nach dreimaligem Umkristallisieren ist die Substanz rein.

Ausbeute: 210 g = 63 % d. Th.; weisse Nadeln Smp. 45–46°.

Analyse: Gef. C 76,98 H 11,48

C₁₈H₃₂O₂ Ber. C 77,09 H 11,50

Auf die Jodzahl bei Acetylenverbindungen ist kein Verlass.

14) Stearolalkohol

Derselbe wurde aus Oleylalkohol analog der Vorschrift für Stearolsäure dargestellt.

Ausbeute: 52 % d. Th. Smp. 28° aus Aceton

Sdp. 215° 12 mmHg

Sdp. 127° 0,05 mmHg

Analyse: Gef. C 81,09 H 12,92

C₁₈H₃₄O Ber. C 81,13 H 12,86

Zur Prüfung auf Reinheit wurde ein aliquoter Teil in Äther/Eisessig 100:1 mit Platinoxid und H₂ hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 93–95 %. Das entstandene Octadecanol war ohne Umkristallisation rein und schmolz bei 57–58°.

15) Erucasäure

1300 g Rapsöl (Astra raff.) wurden mit 1,5 Liter methanolischer Kalilauge verseift, das Gemisch angesäuert, die Fettsäuren abgetrennt, gewaschen, getrocknet und mit Methanol verestert. Der Ester wurde im Vakuum dreimal mit einer heizbaren Wiedmerkolonne fraktioniert. Die Fraktion Sdp. 196–198° 0,04 mmHg =

430 g verseiften wir und kristallisierten die erhaltenen Fettsäuren dreimal aus Aceton um.

Ausbeute ca. 30% Smp. 30° aus Aceton JZ. ber. 75,3
JZ. gef. 75,0

16) Behenolsäure

Aus Erucasäure über das Bromadditionsprodukt wurde wie im Falle der Stearolsäure die entsprechende Acetylenfettsäure dargestellt. Die Säure haben wir sechsmal aus der vierfachen Menge Alkohol Wasser bei Zimmertemperatur unter Verwendung von Tierkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 63 % d. Th. Smp. 57–58°
Analyse: Gef. C 78,61 H 12,08
C₂₂H₄₀O₂ Ber. C 78,51 H 11,98

17) Undecensäure (124)

100 g Rizinusöl wurden bei 320° Badtemperatur und 12 mmHg erhitzt und das Destillat zweimal der fraktionierten Destillation unterworfen, wobei 15 g einer Säure (Sdp. 162–164° 11 mmHg) destillierten, die die Eigenschaften der Undecensäure aufwies.

Smp. 24° aus Aceton bei –15°; JZ. ber. 138
JZ. gef. 136,2

18) Undecinsäure (124)

Auch hier wurde das gleiche Verfahren wie für die Darstellung der Stearolsäure gewählt.

Ausbeute: 53 % d. Th. Sdp. 170° 11 mmHg
Smp. 51° aus Alkohol/Wasser

Analyse: Gef. C 72,41 H 10,03
C₁₁H₁₈O₂ Ber. C 72,49 H 9,96

2. Fütterungsversuche an Hunden

Versuch 23: Hund B erhielt pro Tag 5 g Stearolsäure und 420 mg D-Azelainsäure in Olivenöl-Wasser emulgiert (415 bzw. 35 mg/kg/die). Aus der Harnmenge von 6,6 Litern konnten wir 35 bzw. 11 % der verfütterten Dicarbonsäuremenge wieder gewinnen, d. s. 740 mg bzw. 224 mg.

Versuch 24: Hund S gaben wir täglich in zwei Portionen 5 g, total während 5 Tagen 50 g Stearolsäure (585 mg/kg/die). Aus der Harnmenge von 8,4 Litern erhielten wir als Rückstand des Ätherauszuges 7,9 g braunes Öl. Dieser Rückstand wurde mit Tierkohle und 500 mg reiner D-Azelainsäure aufgeköcht und die Dicarbonsäure wieder isoliert (66 %).

Versuch 25: Hund B erhielt während 5 Tagen je 4 g, total 20 g Stearolalkohol, zusammen mit täglich 500 mg D-Azelainsäure (250 bzw. 31 mg/kg/die). Aus der Harnmenge von 9,5 Litern erhielten wir 8,2 g braunes Öl, das 840 mg der Dicarbonsäure wieder enthielt, d. h. 34 % der verfütterten Menge.

Versuch 26: Hund C fütterten wir 4 g Stearolalkohol (220 mg/kg/die) zusammen mit 1 g signierter Azelainsäure (28 mg/kg/die) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Die ausgeschiedene Harnmenge von 3,2 Litern enthielt 41 bzw. 29 % der verabreichten signierten Verbindung.

Versuch 27: Behenolsäure erhielt Hund B innert 5 Tagen 20 g (260 mg/kg/die) zusammen mit 33 mg/kg/die D-Azelainsäure, welche aus dem Harn (6,7 Liter) zu 30 bzw. 23 % wieder gewonnen wurde.

Versuch 28: 4 g Behenolsäure (200 mg/kg/die) + 500 mg (25 mg/kg/die) Azelainsäure wurden an Hund C verabreicht. Der Harn der 5-tägigen Versuchsperiode inkl. den drei Tagen Nachperiode (8,4 Liter) enthielt 825 mg rohe bzw. 665 mg reine Dicarbonsäure (35 bzw. 27 % der verfütterten Menge).

Versuch 29: Hund C erhielt eine Emulsion von 200 ccm Olivenöl/Wasser 1:1, enthaltend 20 g Undecinsäure und 2,5 g Na-Salz der Azelainsäure (200 mg/kg/die bzw. 25 mg/kg/die). Die Gesamtharnmenge von 5,8 Litern (Verluste!) enthielt 25 bzw. 18 % der verabreichten signierten Substanz. Das Tier nahm das Futter nicht quantitativ auf.

Versuch 30: Hund B im Gewicht von 16 kg erhielt während 5 Tagen zweimal täglich 2,5 g Undecinsäure (310 mg/kg/die) und 250 mg

Deuterio-Azelainsäure (31 mg/kg/die) in Milch beigemischt, die quantitativ aufgenommen wurde. Der Harn von total 7,0 Litern erlaubte uns eine Rückgewinnung der Dicarbonsäure zu 40 resp. 32 % der verfütterten Menge.

V. Zur Kenntnis der den biologischen Abbau der C-Kette einleitenden Dehydrierungen

A. Allgemeines

Es wurde bereits in einem der vorangehenden Abschnitte (vergl. Seite 10) über Fettsäuredehydrasen berichtet und auf die Arbeiten verschiedener Autoren hingewiesen, die solche Fermente in Organen und Geweben aufzufinden und zu charakterisieren versuchten.

Methyloxydationen (vergl. K. Bernhard und H. Linke (125), d. h. Umwandlungen von Methyl- in Carboxyl-Gruppen sind nicht selten beobachtete Vorgänge im Tierkörper und auch für den Abbau von Fettsäuren gewisser Kettenlängen in einem quantitativ allerdings nicht sehr stark in Erscheinung tretenden Ausmass bekannt (Verkade, Flaschenträger und Bernhard). Die dabei sich abspielenden Reaktionen können folgendermassen formuliert werden:



Bernhard und Scheitlin (126) haben vor einiger Zeit eine in einem nicht zu vernachlässigenden Ausmass stattfindende Resorption von Mineralöl bei Ratten festgestellt. Da von amerikanischer Seite auf histologisch nachweisbare Gewebsschädigungen an menschlichen Leichen als mögliche Folge fortgesetzter Paraffinaufnahmen gegen Obstipationen hingewiesen wurde, kommen Resorption und Oxydation von Kohlenwasserstoffen in vivo nicht nur theoretisches, sondern auch klinisches, d. h. praktisches Interesse zu. Wir haben daher den Abbau aliphatischer Kohlenwasserstoffe mit 8–18 C-Atomen im Tierkörper geprüft in der Annahme, dass eine zu erwartende Methyloxydation derselben zu entsprechenden Fettsäuren vielleicht auch eine Möglichkeit zur Erfassung eintretender Dehydrierungen bieten könnte.

Über den Abbau von Phenyl-substituierten Kohlenwasserstoffen wie Aethyl-, n-Propyl-, n-Butyl- und n-Amyl-Benzol in vivo liegen Untersuchungen von *Thierfelder* und *Klenk* (127) vor, welche auf Grund von Ausscheidungsprodukten im Harne eine stattfindende Methyloxydation und anschliessende β -Oxydation solcher Verbindungen erkennen liessen. Höhere aliphatische Kohlenwasserstoffe wurden hingegen auf ihr Verhalten im Tierkörper bis anhin nicht systematisch untersucht. einzig *Stetten* (128) verfütterte Ratten Deuterium-signiertes Hexadecan und konnte sowohl im Unverseifbaren als auch in den Leberfettsäuren der Tiere den schweren Wasserstoff nachweisen.

Wir haben durch Deuterierung ungesättigter Kohlenwasserstoffe folgende signierte Paraffine mit 8–18 C-Atomen erhalten:

1,2-Dideuterio-octan	6,5	Atom	%	D
2,3-Dideuterio-octan	5,8	»	»	»
1,2-Dideuterio-Decan	6,1	»	»	»
1,2-Dideuteriododecan	6,4	»	»	»
1,2-Dideuterio-Tetradecan	3,8	»	»	»
1,2-Dideuterio-Hexadecan	4,6	»	»	»
1,2-Dideuterio-Octadecan	4,1	»	»	»

und unter einheitlichen Bedingungen an Ratten verfüttert (je 10 Tiere erhielten täglich in 15 ccm Olivenöl gelöst 5 g, d. h. während 6 Tagen 30 g einer solchen signierten Verbindung). Die Ausscheidungen wurden während dieser Zeit quantitativ gesammelt und die Ratten am siebenten Tage getötet und aufgearbeitet. Die Deuteriumkonzentration des Körperwassers geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor:

Verfütterter

Kohlenwasserstoff	C-8	C-8	C-10	C-12	C-14	C-16	C-18
	1,2	2,3					
Atom % Deuterium	0,06	0,05	0,06	0,07	0,05	0,04	0,02

Es war somit ersichtlich, dass ein Abbau der aufgenommenen Kohlenwasserstoffe stattfand, und wir haben in der Folge Leber, Intestinaltraktus und restlichen Kadaver der Tiere im Hinblick auf den Nachweis unverändert abgelagerter Kohlenwasserstoffe (neutrale Anteile) und die Isolierung der Fettsäuren aufgearbeitet.

Die Oxydation dieser Kohlenwasserstoffe schien in erster Linie in der Leber möglich und musste sich durch die Gegenwart D-haltiger Fettsäuren in diesem Organ manifestieren. Eine bloss Ablagerung brauchte sich indessen nicht auf bestimmte Organe zu beschränken. Dabei war zu berücksichtigen, dass eine am C-Atom 1 einsetzende Methyloxydation bei den in Stellung 1,2-signierten Kohlenwasserstoffen zu D-ärmeren Fettsäuren führt als das bei der Bildung der COOH-Gruppe aus der zweiten Methylgruppe der Fall ist. Indessen dürfte angenommen werden, die Gegenwart von schwerem Wasserstoff an den C-Atomen 1 und 2 würde sich im Sinne einer Bevorzugung der Oxydation der zweiten Methylgruppe auswirken.

In den Fettsäuren aus dem Depotfett war nur mit geringen D-Gehalten zu rechnen, da sich die Verdünnung der aus den Kohlenwasserstoffen gebildeten Fettsäuren mit im Depotfett vorhandenen zu stark auswirken musste. Wir haben daher die Depotfettsäuren der fraktionierten Destillation unterworfen und je drei anfängliche Fraktionen auf Deuterium geprüft. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 12 ersichtlich.

Aus den nach Octadecanfütterung isolierten Körperfettsäuren erhielten wir Ölsäure mit 0,06 Atom % D, Palmitinsäure mit 0,05

Tabelle 12

Deuterium-Gehalt (Atom % D) der Neutral-Anteile und der Fettsäuren
aus den Lebern und den Körperfetten nach Fütterung
D-haltiger Kohlenwasserstoffe an Ratten

Verfütterter Kohlenwasserstoff	C—8 1,2	C—8 2,3	C—10	C—12	C—14	C—16	C—18
Leber:							
Fettsäuren, gesamt	0,06	0,08	0,08	—	0,14	0,31	—
Fettsäuren, flüssig	—	—	—	0,07	—	—	0,36
Fettsäuren, fest	—	—	—	0,06	—	—	0,40
Neutral-Anteile	0,11	0,08	0,10	0,11	0,12	0,20	0,31
Kadaver:							
Fettsäure, gesamt	0,04	0,03	0,01	0,02	0,01	0,04	0,06
1. Fraktion	0,02	0,08	0,03	0,08	0,13	0,13	0,05
2. Fraktion	0,05	0,06	0,04	0,06	0,09	0,11	0,09
3. Fraktion	0,03	0,05	0,05	0,04	0,06	0,08	0,07
Neutral-Anteile	0,12	0,06	0,12	0,27	0,26	1,44	1,21

Atom % D und Stearinsäure mit einem D-Gehalt von 0,13 %. Nach Gaben von Hexadecan gelang die Abtrennung von Palmitinsäure, welche 0,12 % D aufwies.

Aus dem während der ganzen Dauer der Fütterung gesammelten Harn erhielten wir bei der ätherischen Extraktion nur sehr geringe Anteile neutraler Stoffe, deren D-Gehalt denjenigen des Körperwassers nicht überstieg. Die Extraktion des angesäuerten Harnes führte indessen zu unter solchen Bedingungen immer erhältlichen Lipidanteilen (braune Öle), die sich, wie aus den untenstehenden Daten ersichtlich ist, als D-haltig erwiesen:

Verfütterter Kohlenwasserstoff	C-12	C-14	C-16	C-18
D-Gehalt der Fettsäuren aus dem Harn (Atom % D)	0,97	0,52	0,45	0,14

Die Aufarbeitung des Intestinaltrakts und der Faeces auf Neutralanteile wurde nur nach Fütterung der Kohlenwasserstoffe C-14, C-16 und C-18 durchgeführt und ergab D-Gehalte von 3,8, 4,3 und 3,5 Atom % D. Die Fettsäuren haben wir aus den Faeces lediglich nach Gaben des C-18 Kohlenwasserstoffes isoliert und festgestellt, dass sie mit 0,04 Atom % D die Konzentration des Körperwassers an schwerem Wasserstoff nicht übertrafen.

Die Verfütterung von Kohlenwasserstoffen von 8–18 C Atomen führte, wie dies auf Grund unserer Versuche an Fistelratten zu erwarten war, ohne dass sich damit sichtbare störende Einflüsse verbanden, zur Resorption merklicher Anteile dieser Verbindungen. In Bezug auf ihre Ablagerung sind deutliche Unterschiede im Verhalten der höheren Homologen gegenüber den niedrigeren ersichtlich. Octadecan und Hexadecan können auf Grund der Neutralanteile sowohl in der Leber als auch in den Fettdepots des Körpers nachgewiesen werden. Es lässt sich berechnen, dass letztere (aus zehn Tieren stammend) etwa 40 mg Octan bzw. Decan, 70 mg Dodecan, 120 mg Tetradecan, 500 mg Hexadecan und 550 mg Octadecan enthielten. In Bezug auf die verabreichten bzw. resorbierten Mengen sind die wieder aufgefundenen aber verhältnismässig gering und die Fähigkeit der tierischen Zelle, solche Kohlenwasserstoffe abzubauen, ist nicht zu unterschätzen. Die Verweilzeit der höheren Homologen ist vermutlich grösser als diejenige der Kohlenwasserstoffe mit nur 8 bis 10 Atomen.

Auch der D-Gehalt der Gesamtfettsäuren aus der Leber oder den Körperfetten ist nach Gaben von Octadecan oder Hexadecan am grössten, und es gelang in diesen Fällen, D-haltige Öl- und Stearin- bzw. Palmitinsäure zu isolieren, womit der einwandfreie Nachweis einer stattfindenden Methyloxydation und Fettsäurebildung erbracht ist. Niedermolekulare Fettsäuren, d. h. solche mit weniger als 12 C-Atomen, sind bekanntlich im Körperfett höherer Tiere nicht anzutreffen. Unsere Versuche beweisen deutlich, dass aus entsprechenden Kohlenwasserstoffen entstehende kurzgliedrige Fettsäuren offenbar rasch abgebaut, aber nicht deponiert werden. Die D-Gehalte der Leber- oder Körperfettsäuren nach Fütterung von Octan, Decan oder Dodecan überschreiten kaum wesentlich diejenigen des Körperwassers, welches durch die völlige Oxydation dieser verabreichten Kohlenwasserstoffe etwas angereichert wurde.

Eine Kettenverlängerung, wie sie von *Klem* (129) nach Gaben deuterierter Myristinsäure durch Isolierung D-haltiger Palmitinsäure bzw. Öl- und Stearinsäure bei Ratten beobachtet wurde, trat nach Fütterung von Octan und Decan nicht ein. Obwohl diese Verbindungen sehr merklich resorbiert und wie aus den mitgeteilten Versuchen hervorgeht, auch oxydiert werden können, beteiligen sich ihre Intermediärprodukte offenbar nicht am Aufbau höherer Fettsäuren. Bei reinen Pflanzenfressern, welche mit Hilfe der Darmbakterien aus Cellulose niedere Fettsäuren gewinnen und bei denen die Möglichkeit des Aufbaues von Öl-, Stearin- oder Palmitinsäure aus solchen grösseren Bruchstücken gegeben sein könnte, dürfte die Kettenverlängerung niederer Fettsäuren gleichfalls nicht stattfinden. Nach Verabreichung deuterierter Capronsäure an Meerschweinchen fanden wir nämlich in den Fettsäuren keine die Konzentration der Körperflüssigkeit an schwerem Wasserstoff übersteigende D-Gehalte. Die Fütterung von Tetradecan führte indessen, wie aus Tabelle 12 ersichtlich ist, zu Leberfettsäuren mit 0.14 Atom % D. Damit könnte eine Verlängerung der Kette angedeutet sein; Materialmangel erlaubte aber keine exakte Trennung des erhaltenen Gemisches.

Bemerkenswert erscheinen uns die Feststellungen über den D-Gehalt der Harnfettsäuren. Hier liegen die Verhältnisse umgekehrt: Die kurzgliedrigen Kohlenwasserstoffe führen zu Harnfettsäuren mit höheren D-Gehalten; die aus ersteren gebildeten Oxydationsprodukte gelangen demnach teilweise im Harn zur Ausscheidung. Die

Kohlenwasserstoffe selbst sind aber darin nicht nachweisbar. Vielleicht liegen Oxyssäuren vor, die in der Niere gebildet wurden.

Unsere Versuche beweisen eindeutig, die im tierischen Organismus (Ratte) mögliche Methyloxydation der verfütterten Kohlenwasserstoffe bestimmten wir nach Destillation im Vakuum im Sinne Leistung, für die wahrscheinlich in erster Linie die Leber verantwortlich ist, bei fortgesetzten Mineralölgaben, z. B. beim Menschen auswirken kann, lässt sich auf Grund unserer kurzfristigen Versuche mit wachsenden Ratten nicht beurteilen.

B. Experimentelles

1. Darstellung der signierten Verbindungen

Von käuflichen, in Stellung 1.2 (bzw. 2.3) ungesättigten Kohlenwasserstoffen bestimmten wir nach Destillation im Vakuum im Sinne eines Reinheitskriteriums die Ultravioletspektren:

Kohlenwasserstoff	C-8 1,2	C-8 2,3	C-10	C-12	C-14	C-16	C-18
Ext.-Maximum in Å	2280	2280	2280	2280	2250	2280	2280
Molare Ext. log	1,50	1,32	1,28	1,57	1,98	1,82	1,72

Die durch Hydrierung mit Deuterium unter Verwendung von Raney-Nickel daraus erhaltenen gesättigten, signierten Verbindungen gelangten analysenrein zur Verwendung.

2. Tierversuche

Je 10 möglichst einheitliche Ratten erhielten mit einem normalen Futter die genannten, in Olivenöl gelösten Kohlenwasserstoffe. Es traten dabei keinerlei Störungen ein und die Tiere nahmen an Gewicht in normaler Weise zu:

Verfütterter Kohlenwasserstoff	C-8 1,2	C-8 2,3	C-10	C-12	C-14	C-16	C-18
Anfangsgewicht g	1720	1860	1880	1610	1620	1600	1275
Endgewicht g	1940	2100	2060	1640	1650	1690	1620

Nach Beendigung der Fütterung haben wir die Ratten durch Kopfschlag getötet. Die Leber, der Intestinaltraktus samt Faeces und der restliche Kadaver von je 10 Tieren wurden getrennt aufgearbeitet.

3. Aufarbeitung

Kadaver: Sie wurden nach Zerkleinern in methanolischer Kalilauge unter Erwärmen aufgelöst. Nach Abtrennung der Knochen durch Filtration über Glaswolle und Verdünnen des Filtrates mit viel Wasser erhielten wir durch sechsmaliges Ausschütteln mit je 500 ccm Äther, welche Extrakte mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft wurden, das Unverseifbare bzw. die Neutralanteile. Zur wässrigen Phase fügten wir 5 g Oleylalkohol und extrahierten erneut dreimal mit je 500 ccm Äther. Den Rückstand dieser Auszüge haben wir verworfen. Wir durften nach diesem «washing out» Prozess annehmen, dass nennenswerte deuterierte Neutralanteile, also unveränderte Kohlenwasserstoffe, in der wässrigen Phase nicht mehr vorhanden waren. Dieselbe haben wir sodann mit Salzsäure angesäuert und nun wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Solche Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Proben von 20 g dieser Fettsäuregemische haben wir im Vakuum destilliert und die ersten drei Fraktionen von je ca. 500 mg (etwa $\frac{1}{40}$ der Gesamtfettsäuren) aufgefangen und auf Deuterium analysiert. Die Menge der erhaltenen Neutralteile und Gesamtfettsäuren sind unten angeführt:

Verfütterter Kohlenwasserstoff	C-8 1,2	C-8 2,3	C-10	C-12	C-14	C-16	C-18
Neutralteile, g	1,98	2,62	1,94	1,72	1,68	1,58	1,87
Gesamt-Fettsäuren, g	87,4	86,0	83,0	89,3	92,3	82,8	104,8

Einen Teil der Gesamtfettsäuren trennten wir in üblicher Weise über die Bleisalze in feste und flüssige Anteile. Durch fraktionierte Destillation der Methylester in einer kleinen Kolonne gelang die Abtrennung von Ölsäure (JZ. 89,6) von Palmitinsäure (Smp. 61° Aeq. Gew. 257,2) und von Stearinsäure (Smp. 67° Aeq. Gew. 282,5).

Lebern: Die Aufarbeitung gestaltete sich analog. Lebergewicht, Menge der isolierten Neutralteile und der Gesamtfettsäuren von je 10 Tieren sind tabellarisch dargestellt:

Verfütterter Kohlenwasserstoff	C—8 1,2	C—8 2,3	C—10	C—12	C—14	C—16	C—18
Lebergewicht, g	72	74	75	73	76	76	69
Neutralteile, mg	263	261	273	250	240	243	310
Gesamt-Fettsäuren, g	1,80	2,90	2,01	2,15	2,21	2,20	2,00

Intestinaltraktus und Faeces: Die vereinigten Proben haben wir auf dem Wasserbad mit methanolischer Kalilauge verseift, das Alkohol-Wassergemisch im Vakuum abdestilliert, den Rückstand getrocknet und im Soxhlet mit Äther extrahiert. Die resultierenden Neutralteile gelangten zur Deuterium-Bestimmung. Durch Ansäuern konnten schliesslich die Fettsäuren gewonnen werden, die indessen nach Fütterung des Kohlenwasserstoffes mit 18 C-Atomen isoliert wurden.

Aus dem Harn haben wir durch Extraktion bei neutraler bzw. bei saurer Reaktion mit Äther die Neutralteile und Fettsäuren gewonnen.

C. Nachweis einer in der Darmwand eintretenden Dehydrierung

1. Verabreichung signierter Kohlenwasserstoffe an Ratten mit Ductus thoracicus Fisteln

Bernhard und *Mit.* haben unter Heranziehung der Isotopentechnik die Befähigung des Darmes zur Fettbildung bewiesen und damit die synthetischen Leistungen des Darmes und seine Stellung im Intermediärstoffwechsel hervorgehoben.

Vor einigen Jahren haben *Bollman* und *Mit.* (130) ein sehr brauchbares Verfahren zur Gewinnung der Lymphe aus dem Ductus thoracicus der Ratten angegeben. Ohne den störenden Einfluss der zumeist bei solchen Versuchen notwendigen Narkotika kann unter physiologischen Bedingungen während vieler Stunden die abfließende Lymphe quantitativ gesammelt und der chemischen Analyse zugeführt werden. Es ergeben sich damit günstige experimentelle

Bedingungen zum Studium der Resorption von Lipiden und lipidlöslichen Verbindungen, so dass in diesem Institut in der letzten Zeit auf der Grundlage dieses Verfahrens solche Probleme bearbeitet wurden.

Nachdem der oxydative Abbau von Kohlenwasserstoffen zu Fettsäuren feststand, vermuteten wir in den ersteren ein Substrat, das bei der Resorption bereits mit seiner Oxydation in Zusammenhang stehende chemische Veränderungen erleiden könnte. Eine beginnende Dehydrierung musste bei richtig gewählter Signierung zu einem Verlust an Deuterium führen, was leicht durch Analyse der aus der Lymphe wieder isolierten Kohlenwasserstoffe nachzuweisen war.

Von den Kohlenwasserstoffen, deren Abbau zu Säuren im Organismus von uns gezeigt wurde, wiesen die meisten den schweren Wasserstoff in Stellung 1.2 auf. Nachdem Ratten mit Ductus thoracicus Fisteln zur Verfügung standen*, verabreichten wir solchen Tieren die signierten Verbindungen in Olivenöl gelöst und versuchten letztere aus der Lymphe wieder zu erhalten. Es gelang dies nach Vereinigung von etwa 60–70 ccm derselben in befriedigender Weise. Die Prüfung auf Deuterium liess niedrigere Werte und damit die Richtigkeit unserer Annahme erkennen. Die Resultate, die in der Tabelle 13 übersichtlich dargestellt sind, bewiesen, dass während der Resorption in Stellung 1.2 der stabil gebundene schwere Wasserstoff gegen gewöhnlichen Wasserstoff durch Dehydrierung und anschliessende Hydrierung ausgetauscht wurde.

Tabelle 13

Substanz	At. % D vor der Verfütterung	At. % D nach der Verfütterung	Verdünnung in %
Octadecan	4,1	3,6	12
Hexadecan	4,6	3,6	20
Tetradecan	3,8	1,6	58
Dodecan	6,4	5,7	11
Decan	6,1	3,2	47

Bei dieser Isolierung der Kohlenwasserstoffe aus der Lymphe wurde das Unverseifbare nach Abtrennung der Sterine durch Digi-

* Wir danken an dieser Stelle den Herren Drs. E. Scheitlin und G. Ritzel für die operativen Arbeiten.

toninfällung der fraktionierten Destillation unterworfen und erst die Hauptfraktion auf Deuterium und auf C und H analysiert. Die ersten Fraktionen wiesen ungesättigten Charakter auf, indem ihre Absorptionsspektren im Gegensatz zu denjenigen der verfütterten gesättigten Verbindungen bestimmte Maxima erkennen liessen.

Octadecanfütterung Maximum bei 2240 Å Molare Ext. log ϵ 1,31

Hexadecanfütterung Maximum bei 2240 Å Molare Ext. log ϵ 1,38

Die mitgeteilten Befunde sind unseres Erachtens deutliche Hinweise auf eine offenbar in der Darmwand tätige Dehydrase, welche während der Resorption die verfütterten Kohlenwasserstoffe in Stellung 1,2 partiell zu dehydrieren und zu hydrieren vermochte. Bakterielle Prozesse dürften keine Rolle spielen.

Nachdem Lang in Versuchen in vitro das Vorhandensein einer Fettsäuredehydrase im Darm wahrscheinlich gemacht hat, haben wir durch Verabreichung von Kohlenwasserstoffen an Ratten mit Ductus thoracicus Fisteln in vivo die Entstehung einer Doppelbindung in Stellung 1,2 nachweisen können.

2. Experimentelles

a) Herstellung der signierten Kohlenwasserstoffe

Die hier benötigten Deuterio-Kohlenwasserstoffe wurden wie auf Seite 50 beschrieben, dargestellt.

b) Tierversuche

Wir verwendeten männliche, weisse, normal ernährte Ratten im Gewicht von 300–350 g. Etwa 18 Stunden vor dem operativen Eingriff erhielten sie keine Nahrung mehr, sondern nur noch Trinkwasser. Die Drainierung des Lymphganges erfolgte in genauer Anlehnung an die Angaben von *Bollman* (130). Um alle Nachwirkungen der Narkose zu vermeiden, haben wir die operierten Tiere stets erst am nächsten Tag (nach 18–24 Std.) zu den Versuchen herangezogen. Die Applikation der zu prüfenden Kohlenwasserstoffe erfolgte mit der Magensonde, womit Gewissheit bestand, dass sich das gesamte Quantum im Magen befand. Diarrhöen haben wir nicht beobachtet. Die Lymphe wurde zumeist etwa 15–24 Stunden, jedenfalls so lange, bis sie nicht mehr milchig erschien, gesammelt.

c) Aufarbeitung der Lymphe

Die vereinigten Lymphportionen eines Versuches wurden mit alkoholischer Kalilauge 2–3 Stunden am Rückfluss verseift, abgekühlt, mit etwas Wasser verdünnt und 4–6 mal mit ca. 150 ccm Petroläther ausgezogen, die Auszüge vereinigt, gewaschen, getrocknet und der Petroläther abdestilliert. Zum Rückstand gab man genügend wässrige Digitoninlösung, um alle vorhandenen Sterine auszufällen, ätherte das Ganze wieder erschöpfend aus und erhielt nach Abdestillieren des Lösungsmittels die rohen Paraffine. Sie fielen in Mengen von 300–600 mg an und wurden im Kugelrohr destilliert. Die Fraktion mit dem richtigen Sdp. wurde zur Deuterium- und C. H-Analyse gegeben und der Vorlauf sowie der Hauptlauf im U.V.-Spektrophotometer untersucht.

VI. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation umfasst eine Reihe experimenteller Beiträge zur Aufklärung gewisser Probleme des intermediären Stoffwechsels der Lipide. Im Vordergrund stehen Untersuchungen über das *Verhalten der Doppelbindung der Ölsäure*. Nachdem über deren Schicksal im Tierkörper nur wenig bekannt ist, wurde eine mögliche oxydative Spaltung des Moleküls in Stellung 9,10 geprüft. Die Isotopenverdünnungstechnik erlaubt, zu einer Beantwortung dieser Frage zu gelangen. Wenn ein Stoffwechselzwischenprodukt, das partiell z. B. im Harn wieder ausgeschieden wird, in einer signierten Form zur Aufnahme gelangt, tritt eine Verdünnung seines Isotopengehaltes ein, indem körpereigene Moleküle sich mit den exogenen signierten vereinigen. Azelainsäure, welche bei der oxydativen Spaltung der Ölsäure in vitro entsteht, erwies sich indessen nicht als ein Intermediärprodukt des Fettabbaues. Gesunde Versuchspersonen und Hunde schieden signierte Nonandisäure ohne Verlust an schwerem Wasserstoff aus. Eine oxydative Spaltung der C-18er Kette trat indessen dann ein, wenn Dioxystearinsäure oder Diketostearinsäure verfüttert wurden. Besonders bei letzterer ist ein solcher Abbau in einem merklichen Ausmasse möglich.

Es war naheliegend, unter analogen Voraussetzungen das Verhalten von *Dreifachbindungen* zu prüfen, zumal in der Natur Acetylenfettsäuren vorkommen. Erhielten Hunde Stearolsäure oder Stearolalkohol bei gleichzeitigen Gaben von Deuterio-Azelainsäure, so wies letztere in ihrem mit dem Harne ausgeschiedenen Anteil einen geringeren D-Gehalt auf. Die oxydative Spaltung der Dreifachbindung unter Entstehung von Azelainsäure darf demnach als bewiesen betrachtet werden. Auch Behenolsäure (Dreifachbindung in Stellung 13,14) war einem solchen Abbau zugänglich. Die Undecinsäure führte zu einer sehr starken Verringerung des D-Gehaltes der gleichzeitig verfütterten Azelainsäure, ein Effekt, der indessen nicht allein durch Autoxydation der Dreifachbindung erklärt werden kann, sondern seine Ursache auch in einer eintretenden ω -Oxydation haben könnte.

Über die den *biologischen Abbau der C-Kette einleitende Dehydrierung* existieren wenig gesicherte experimentelle Befunde. In eingehenden Versuchen wurden Resorption und Abbau von Kohlenwasserstoffen mit 8–18 C-Atomen bewiesen. Die Aufarbeitung der Lipidbestände solcher Tiere liess D-haltige Fettsäuren erkennen, womit eine Umwandlung von Kohlenwasserstoffen zu Monocarbonsäuren bewiesen wurde. Unter Verwendung sogenannter Bollman-Ratten, d. h. Tieren mit Ductus thoracicus Fistel liessen sich Resorption und intestinale Veränderungen verschiedener Kohlenwasserstoffe verfolgen. Wurden letztere in Stellung 1,2 mit Deuterium signiert, so enthielten die aus der Lymphe zurückgewonnenen Anteile weniger schweren Wasserstoff, woraus geschlossen werden kann, dass während der Resorption in der Darmwand durch hier offenbar gegenwärtige Dehydrasen, Hydrierungen und Dehydrierungen sich abspielen. Unsere Befunde dürfen als einen experimentellen Hinweis für solche Wasserstoffverschiebungen gelten und beweisen erneut die ausserordentliche Aktivität des Darmes im Hinblick auf chemische Leistungen.

Für die genannten Untersuchungen haben wir eine Anzahl chemisch reiner Verbindungen, d. h. Substrate synthetisiert, deren physikalische Eigenschaften in der umstehenden Tabelle übersichtlich dargestellt wurden. Die biologischen Versuche erfolgten vornehmlich an gesunden Hunden bzw. an Ratten.

Zusammenfassend enthält meine Arbeit somit Beiträge zum Abbau der Ölsäure und ähnlicher Verbindungen, aus denen hervorgeht, dass eine oxydative Spaltung der Doppelbindung in Stellung 9,10 sehr unwahrscheinlich ist. Dioxystearinsäure und Diketostearinsäure werden, an Hunde verfüttert, indessen partiell in Azelainsäure übergeführt. Auch Dreifachbindungen, wie sie in der Stearolsäure und im Stearolalkohol, der Behenolsäure und der Undecinsäure vorliegen, vermag der Tierkörper unter Bildung von Dicarbonsäure zu spalten, wenn auch diesem Abbauweg in quantitativer Hinsicht wohl keine grosse Bedeutung zukommt. Kohlenwasserstoffe mit 8–18 C-Atomen werden von der Ratte nicht nur resorbiert, sondern wie wir wiederum mit Hilfe der Isotopentechnik zeigen konnten, zu Fettsäuren oxydiert und abgebaut. In der Lymphe des Ductus thoracicus nach erfolgter Fütterung in Stellung 1,2 D-haltiger Kohlenwasserstoffe erscheinende Paraffine weisen weniger schweren Wasserstoff auf, was durch die Tätigkeit in der Darmwand lokalisierter hydrierender und dehydrierender Fermente erklärbar ist. Damit konnte auch ein Beitrag zum Problem des den Abbau der C-Kette einleitenden Dehydrierungsprozesses geleistet werden.

Tabelle 14 Zusammenstellung einiger Konstanten der synthetisierten Verbindungen

Name	Summenformel	Mol. Gew.	Schmelzpunkt	Siedepunkte
Azelainsäure	$C_9H_{16}O_4$	188	106—107°	226° 11 mmHg
Oelsäure	$C_{18}H_{34}O_2$	283	14°	223° 11 mmHg; 160° 0,02 mmHg
Oelsäuremethylester	$C_{19}H_{36}O_2$	297	—	190° 11 mmHg
Oelsäurebutylester	$C_{22}H_{42}O_2$	339	—	180—185° 0,7 mmHg
Oelsäurechlorid	$C_{18}H_{33}OCl$	302	—	215—230° 11 mmHg
Oelsäure-Butylamid	$C_{22}H_{43}ON$	339	30—32°	170° 0,02 mmHg
Oelsäure-Diäthylamid	$C_{22}H_{43}ON$	339	—	145 147° 0,005 mmHg
Oelsäureanilid	$C_{24}H_{39}ON$	358	39—41°	—
Oleylalkohol	$C_{18}H_{36}O$	268	5°	205° 11 mmHg; 140° 0,02 mmHg
Oleylacetat	$C_{20}H_{38}O_2$	327	—	166—168° 0,4 mmHg; 135° 0,02 mmHg
Oleylbenzoat	$C_{25}H_{40}O_2$	373	—	275° 15 mmHg; 205° 0,01 mmHg
Stearolsäure	$C_{18}H_{32}O_2$	280	45°	180° 0,01 mmHg
Stearolalkohol	$C_{18}H_{34}O_2$	266	29°	220° 12 mmHg; 130° 0,01 mmHg
Behenolsäure	$C_{22}H_{40}O_2$	336	58°	—
Undecensäure	$C_{11}H_{20}O_2$	184	25°	167° 12 mmHg; 295° 760 mmHg
Undecensäure	$C_{11}H_{18}O_2$	182	57°	166° 13 mmHg; 177° 15 mmHg
Dioxystearinsäure	$C_{18}H_{36}O_4$	316	92—93°	—
Diketostearinsäure	$C_{18}H_{32}O_4$	312	81—82°	—
Octan	C_8H_{18}	114	—56°	124° 760 mmHg
Decan	$C_{10}H_{22}$	142	—30°	174° 760 mmHg; 60° 12 mmHg
Dodecan	$C_{12}H_{26}$	170	—12°	214° 760 mmHg; 106° 12 mmHg
Tetradecan	$C_{14}H_{30}$	198	6°	253° 760 mmHg; 65° 0,05 mmHg
Hexadecan	$C_{16}H_{34}$	226	20°	288° 760 mmHg; 75° 0,01 mmHg
Octadecan	$C_{18}H_{38}$	255	28°	317° 760 mmHg; 106° 0,03 mmHg

VII. Literaturverzeichnis

Bei den Abkürzungen der Zeitschriften hielten wir uns soweit als möglich an die Schreibweise der Helvetica Chimica Acta.

- 1) K. Bernhard, Z. physiol. Ch. 256, 49, (1938)
- 2) K. Bernhard, Z. physiol. Ch. 267, 91 (1940)
- 3) K. Bloch u. D. Rittenberg, Physiol. Rev. 27, 574 (1947)
- 4) F. Lynen, E. Reichert u. L. Rueff, A. 574, 1 u. 33 (1951)
- 5) E. P. Kennedy u. A. Lehninger, J. Biol. Chem. 185, 275 (1950)
- 6) F. Erber, Z. physiol. Ch. 30, 436 (1900)
- 7) C. Artom, Biochem. e Terap. sperim. 23, 249 (1936)
- 8) H. J. Deuel jr., "The Lipids", Vol. I, Interscience New York/London, 1951, S. 27
- 9) J. H. Skellon, Soc. 1950, 2020
- 10) M. Andreae, Diss. med., Zürich 1937
- 11) wie 8) Seite 14/15
- 12) Y. Toyama, J. Soc. Chem. Ind. Japan 40 suppl., 285 (1937), Chem. Abstr. 31, 8969 (1937)
- 13) I. Smedley Biochem. J. 6, 451 (1912)
- 14) Y. Iwamoto, J. Soc. Chem. Ind. Japan 24, 1143 (1921)
- 15) T. Lexow, Tids. Kemi 15, 309 (1918), Chem. Abstr. 13, 1648 (1919)
- 16) E. Raimann, M. 6, 891 (1885)
- 17) M. Tsujimoto, J. Soc. Chem. Ind. Japan 29, 105 (1926), Chem. Abstr. 20, 2420 (1926)
- 18) M. Tsujimoto, Bull. Inst. Tokyo Ind. Research Lab. (3) 23, 53 (1928), Chem. Abstr. 23, 1109 (1929), Chem. Umschau 35, 225 (1928)
- 19) M. Tsujimoto, Chem. Umschau 30, 33 (1923)
- 20) E. F. Armstrong u. T. P. Hilditch, J. Soc. Chem. Ind. 44, 180 T (1925)
- 21) P. G. Hofstädter, A. 91, 177 (1854)
- 22) E. Vongerichten u. A. Köhler, B. 42, 1638 (1909)
- 23) M. E. Chevreul, Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale, Levrault. Paris. 1823
- 24) J. N. Lerch. A. 49, 212 (1844)
- 25) S. H. Bertram, Bioch. Z. 197, 433 (1928)
- 26) K. H. Baur u. J. Mitsotakis, Chem. Umschau 35, 137 (1928)
- 27) H. Bull, B. 39, 3570 (1906)
- 28) R. A. Greene u. E. O. Foster, Botan. Gaz. 94, 826 (1933), T. G. Green, T. P. Hilditch u. W. J. Stainsby, Soc. 1936, 1750
- 29) Y. Toyama, J. Soc. Chem. Ind. Japan 30, 597 (1927), Chem. Abstr. 22, 575 (1928)
- 30) S. Darby, A. 69, 1 (1849)
- 31) M. Tsujimoto, J. Soc. Chem. Ind. Japan 29, 67 (1926); Chem. Abstr. 20, 2421 (1926)
- 32) S. V. Puntambekar u. S. Krishna, J. Indian Chem. Soc. 14, 268 (1937), Chem. Abstr. 31, 8970 (1937)
- 33) H. A. Boekenoogen, Fette und Seifen 46, 717 (1939), Chem. Abstr. 34, 3521 (1940)
- 34) G. Weitzel u. J. Wojahn, Z. physiol. Ch. 287, 65 sowie 296 (1951)
- 35) J. B. Leathes u. L. M. Wedell, J. Physiol. 38, XXXVIII (1909), J. B. Leathes u. H. S. Raper, The Fats; Monographs on Biochemistry, London and New York, 1925
- 36) H. Tangl u. N. Berend, Bioch. Z. 220, 234 (1930)
- 37) H. Tangl, Bioch. Z. 226, 180 (1930)
- 38) Wieland, Erg. d. Physiol. 20, 1776 (1922). Wieland, Openheimers Handbuch der Biochemie 2, 252 (1923)
- 39) N. Berend, Bioch. Z. 229, 323 (1930)
- 40) H. Tangl u. N. Berend, Bioch. Z. 232, 181 (1931)

- 41) K. Lang, Z. physiol. Ch. 261, 240 (1939)
- 42) K. Lang u. H. Mayer, Z. physiol. Ch. 261, 249 (1939)
- 43) K. Lang u. H. Mayer, Z. physiol. Ch. 262, 120, (1939)
- 44) K. Lang u. F. Adickes, Z. physiol. Ch. 262, 123 (1939)
- 45) H. D. Cremer, Z. physiol. Ch. 263, 240 (1940)
- 46) E. Annau, Enzymologia 9, 151 (1940)
- 47) E. Annau, A. Eperjessy u. Oe. Felszchy, Z. physiol. Ch. 277, 58 (1943)
- 48) F. P. Mazza u. L. Marfori, Arch. Science Biol. 17, 142 (1941)
- 49) F. P. Mazza u. L. Marfori, Arch. Science Biol. 17, 163 (1941)
- 50) B. Shapiro u. E. Wertheimer, Biochem. J. 37, 102 (1943)
- 51) J. Champougny u. E. le Breton, C. r. Soc. Biol. 139, 919 (1945)
- 52) F. Leloir, Enzymologia 12, 263 (1948)
- 53) W. Francke, H. Rügge u. K. Gäbelein, A. 561, 98 (1948)
- 54) P. Ohlmeyer, Angew. Ch. 60, 29 (1948)
- 55) L. Jakob u. R. Pascaud, C. r. Soc. Biol. 143, 1476 (1949)
- 56) P. Fantl u. G. J. Lincoln, Australian J. Exptl. Biol. med. Sci. 27, 403 (1949)
- 57) W. Appel u. M. Kiese, Bioch. Z. 322, 156 (1951)
- 58) J. Baruch, B. 27, 172 (1894)
- 59) R. Schoenheimer u. D. Rittenberg, J. Biol. Chem. 114, 381 (1936)
- 60) G. Weitzel u. K. Lennert, Z. physiol. Ch. 288, 251 (1951)
- 61) K. Bernhard u. H. Lincke, Helv. 29, 1457 (1946)
- 62) D. Stetten jr. u. R. Schoenheimer, J. Biol. Chem. 133, 347 (1940)
- 63) J. W. Hill u. W. L. McEwen, Org. Synth. II, 53 (1943)
- 64) K. Bernhard, Helv. 24, 1412 (1941)
- 65) E. E. Reid, F. O. Cockerille, J. D. Meyer, W. M. Cox jr., J. R. Ruhoff, Org. Synth. II, 468 (1943)
- 66) H. Adkins u. R. H. Gillespie, Org. Synth. 29, 80 (1949)
- 67) V. L. Hansley, Ind. Eng. Chem. 39, 55 (1947)
- 68) L. Palfray, P. Aglaret, C. r. 224, 404 (1947)
- 69) R. F. Nyström u. W. G. Brown, Am. Soc. 69, 1197 (1947)
- 70) R. Willstätter, R. W. Mayer u. E. Hüni, A. 378, 73 (1910)
- 71) B. Helferich u. W. Schäfer, B. 75, 1911 (1924)
- 72) T. R. Wood, F. L. Jackson, A. R. Baldwin u. H. E. Longenecker, Am. Soc. 66, 287 (1944)
- 73) P. E. Verkade, R. 62, 393 (1943)
- 74) E. T. Roe, J. T. Scanlan u. D. Swern, Am. Soc. 71, 2215 (1949)
- 75) D. Swern, J. M. Stutzmann u. E. T. Roe, Am. Soc. 71, 3017 (1949)
- 76) B. Nicolet, Am. Soc. 43, 2122 (1921)
- 77) E. De'Conno, G. 47, 93 (1917)
- 78) G. Weitzel, Z. physiol. Ch. 287, 254 (1951)
- 79) R. T. Williams, "Detoxication Mechanisms". 2. Aufl. Chapman & Hall Ltd., London, 1949
- 80) W. M. Stanley, G. H. Coleman, C. M. Greer, J. Sacks u. R. Adams, J. pharmacol. exp. Therapeutics 45, 121 (1934)
- 81) E. M. Hume, L. C. A. Nunn, J. Smedley-Maclean u. H. Henderson-Smith, Biochem. J. 32, 2162 (1938)
- 82) K. Bernhard, H. Steinhauser u. F. Bullet, Helv. 25, 1313 (1942)
- 83) K. Bernhard u. R. Schoenheimer, J. Biol. Chem. 133, 707 (1940)
- 84) M. Naudet u. P. Desnuelle, C. r. 231, 776 (1950)
- 85) M. Naudet u. P. Desnuelle, Bl. 1951, 655
- 86) R. T. Holman, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 76, 100 (1951)
- 87) H. J. Deuel, A. Greenberg, Fortschr. d. org. Naturstoffe 6, 1 (1950)
- 88) G. O. Burr u. R. H. Barnes, Physiol. Rev. 23, 256 (1943)
- 89) E. E. Lockhardt, H. Sherman u. R. S. Harris, Science 96, 542 (1942)
- 90) G. Nightingale u. R. S. Harris, Arch. Bioch. 12, 381 (1947)
- 91) P. Juillard, Bl. 13, 238 (1895)
- 92) C. A. Browne, Am. Soc. 21, 612 u. 807 (1899)
- 93) R. S. Harris, H. Sherman u. E. E. Lockhardt, Arch. Bioch. 5, 63 (1944)

- 94) J. Bougalt u. L. Bourdier, J. pharm. chim. 29, 561 (1909); J. pharm. chim. 30, 10 (1909); Chem. Abstr. 3, 2445 (1909)
- 95) F. B. Power u. H. Rogerson, Am. J. Pharm. 80, 251 (1908)
- 96) H. J. Taverne, R. 13, 187, (1894)
- 97) F. B. Power u. H. Rogerson, Soc. 101, 1 T (1912)
- 98) E. Eibner u. E. Münzing, Chem. Umschau 32, 166 (1925)
- 99) F. Zetsche u. G. Sonderegger, Helv. 14, 632 (1931)
- 100) A. C. Chinball, S. H. Piper u. E. F. Williams, Biochem. J. 30, 100 (1936)
- 101) J. L. W. Thudichum: Die Chemische Konstitution des Gehirnes des Menschen und der Tiere, Pietzker, Tübingen 1901
- 102) J. Bougault u. C. Charaux, C. 1911 I, 1463 u. 1598; C. r. 153, 572 (1911)
- 103) L. Saalmüller, A. 64, 108 (1848)
- 104) E. Klenk, Z. physiol. Ch. 157, 291 (1926)
- 105) F. Wilborn, Chem. Ztg. 55, 434 (1931)
- 106) D. Swern, G. N. Billen, T. W. Findley u. J. T. Scanlan, Am. Soc. 67, 1786 (1945)
- 107) R. T. Holman, W. O. Lundberg, W. M. Lauer u. G. O. Burr, Am. Soc. 67, 1285 (1945)
- 108) G. King, Soc. (1936), 1788
- 109) A. Arnaud, C. r. 114, 79 (1892)
- 110) A. Arnaud, Bl. (3) 7, 233 (1892)
- 111) A. Steger u. J. van Loon, R. 52, 593 (1933)
- 112) A. Steger u. J. van Loon, Fette u. Seifen 44, 243 (1931)
- 113) A. Castille, A. 543, 104 (1940)
- 114) A. Steger u. J. von Loon, R. 59, 1156 (1940)
- 115) W. D. Celmer u. J. A. Solomons, Am. Soc. 74 1870 (1952)
- 116) P. E. Verkade u. J. van der Lee, Biochem. J. 28, 31 (1934)
- 117) P. E. Verkade, J. van der Lee u. A. J. S. van Alphen, Z. physiol. Ch. 250, 47 (1937)
- 118) G. O. Burr u. M. M. Burr, J. Biol. Chem. 82, 345 (1929)
- 119) F. W. Quackenbush, B. R. Platz u. H. Steenbock, J. Nutrition 17, 115 (1939)
- 120) M. Guggenheim u. R. Jürgens, Helv. physiol. pharmacol. acta 2, 417 (1944)
- 121) K. Bernhard u. H. Bodur, Helv. 29, 1782 (1946)
- 122) H. Adkins u. R. E. Burks jr., Org. Synth. 27, 76 (1947)
- 123) N. A. Khan, F. E. Deatherage u. J. B. Brown, J. Am. Oil Chem. Soc. 28, 27 (1951)
- 124) F. Krafft, B. 10, 2034 (1877)
- 125) K. Bernhard u. H. Lincke, Fortschr. d. chem. org. Naturstoffe 4, 188 (1945), Springer-Verlag, Wien
- 126) K. Bernhard u. E. Scheitlin, Helv. physiol. pharmacol. acta 10, 54 (1952)
- 127) H. Thierfelder u. E. Klenk, Z. physiol. Ch. 141, 29 (1924)
- 128) D. Stetten jr., J. Biol. Chem. 147, 327 (1943)
- 129) A. Klem, Fette u. Seifen 51, 184 (1944)
- 130) J. L. Bollman, J. C. Cain u. J. H. Grindlay, J. Lab. Clin. Med. 33, 1349 (1948)

Curriculum vitae

Am 1. November 1926 wurde ich, Urs Peter Gloor, als Sohn des Ernst und der Berta geb. Grolimund in Basel geboren. Hier besuchte ich die Primarschule und das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium und bestand im Frühjahr 1946 die Maturitätsprüfung. Anschliessend wendete ich mich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel dem Chemie-studium zu und wählte in der Folge physikalische Chemie, Mineralogie und Mathematik als Nebenfächer.

Bei folgenden Dozenten habe ich Vorlesungen und Praktika besucht: P. Bearth, K. Bernhard, M. Brenner, T. Brogle, P. Buchner, F. Bürki, H. Erlenmeyer, C. Grob, P. Huber, H. Kuhn, W. Kuhn, E. Miescher, H. Mohler, T. Reichstein, M. Reinhard, E. Salin, E. Schlittler, E. Sorkin, A. Speiser, F. Verzàr, V. F. Wagner und R. Wizinger.

Die vorliegende Dissertation entstand unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Bernhard am Physiologisch-chemischen Institut der Universität in der Zeit vom Sommer 1950 bis Herbst 1952. Seit Mai 1952 bin ich als Assistent an diesem Institut tätig.

